FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

n° 1011

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie LAZAROVICI

née le 20 décembre 1938 à Reims (Marne)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

INTERPRETATION DES RESULTATS DE L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PER-OS PRATIQUEE CHEZ L'ADULTE ETUDE PARTICULIERE DU ROLE DE L'AGE

Président : M. André DOMART, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie LAZAROVICI

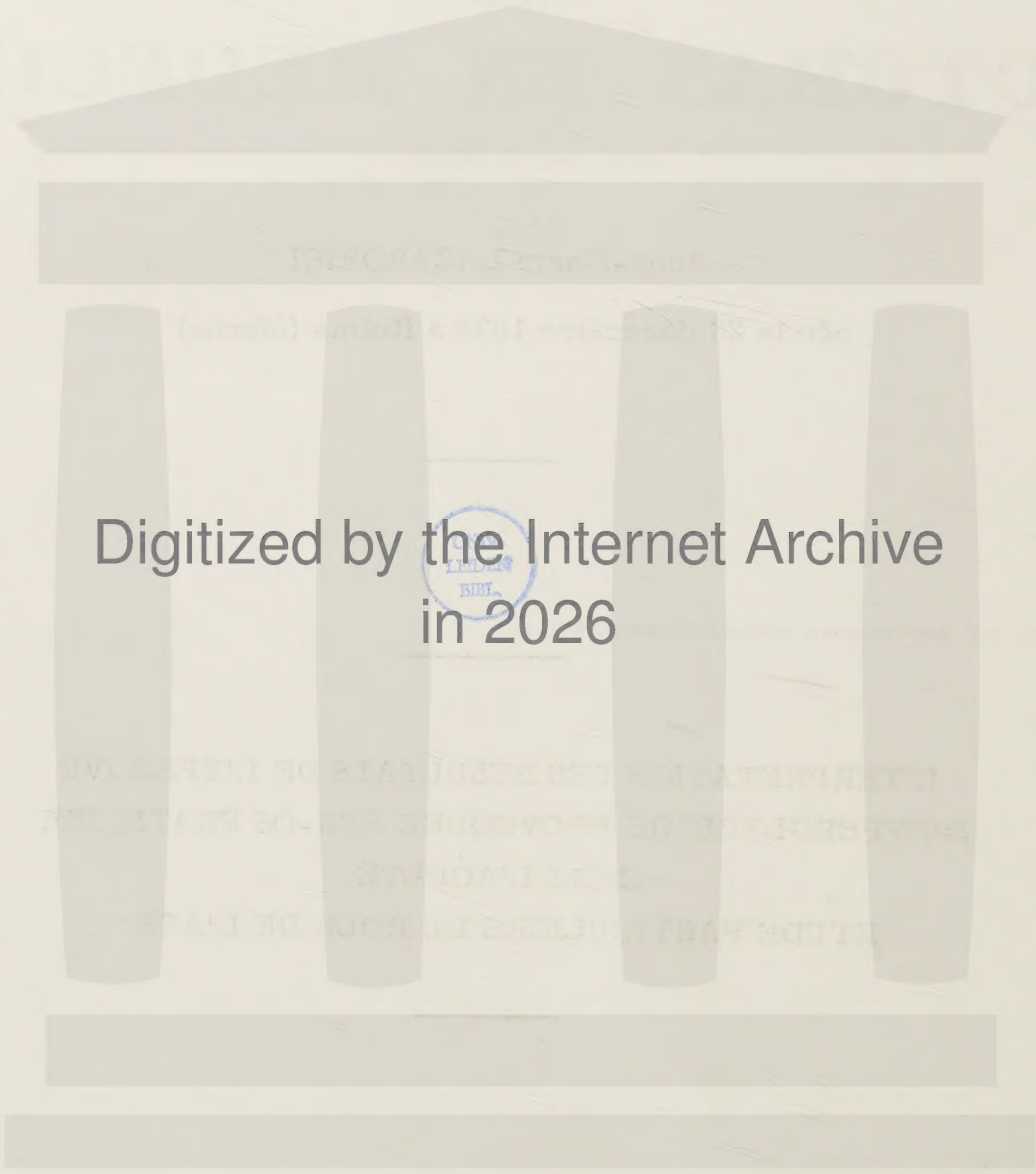
née le 20 décembre 1938 à Reims (Marne)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

INTERPRETATION DES RESULTATS DE L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PER-OS PRATIQUEE CHEZ L'ADULTE ETUDE PARTICULIERE DU ROLE DE L'AGE

Président : M. André DOMART, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549002_0030

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales : Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales : Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

A ma famille et à tous ceux qui me sont chers

A mes amis de l'Internat de Chalons-sur-Marne

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. DOMART

Professeur de Séméiologie Médicale
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur H. LESTRADET

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur Agrégé à la Faculté

qui nous a conseillé dans la réalisation de cette thèse

En témoignage de profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur C. LABRAM

Ancien Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris
Médecin-Chef du Service de Médecine
du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne

En témoignage de respectueuse gratitude pour l'enseignement qu'il nous a apporté et la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

A Monsieur le Docteur J. RULLIER

Médecin-Chef du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné au cours de nos premières années de pédiatrie et l'encouragement qu'il n'a jamais cessé de nous apporter.

A Monsieur le Docteur J. DALLE

Médecin-Chef du Laboratoire
du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne

qui a bien voulu assurer la réalisation des dosages.

PLAN

I - INTRODUCTION-HISTORIQUE

II - ETUDE DES RESULTATS PUBLIES

A) Etude des normes admises

B) Etude de l'influence de l'âge

C) Conclusion

III - RESULTATS PERSONNELS

IV - DISCUSSION

A) Les principes de l'épreuve

1 - absorption intestinale
2 - traversée hépatique
3 - diffusion dans le liquide extra-cellulaire
4 - utilisation périphérique
5 - rôle de l'insuline
6 - mécanismes régulateurs centraux
7 - conclusion

B) La réalisation de l'épreuve

1 - dose de glucose
2 - temps de prélèvement
3 - technique de prélèvement
4 - technique de dosage
5 - laboratoire d'analyse

C) Intervention de divers facteurs de variabilité

1 - régime alimentaire
2 - maladies infectieuses
3 - insuline
4 - activité physique

5 - maladies et états morbides divers
6 - effets de la nicotine
7 - effets de la posture
8 - mode d'alimentation
9 - heure du prélèvement
10 - lieu et race
11 - reproductibilité de l'épreuve

D) Rôle de l'âge

1) - Le facteur intervient-il vraiment ?

2) - Cas particulier des sujets très âgés

3) - Mécanisme

1 - baisse de l'insulinopoïèse
2 - retard à la libération de l'insuline
3 - présence d'un antagoniste de l'insuline
4 - modification de la répartition de l'eau
5 - défaut de diffusion du glucose
6 - modifications séniles de la fonction hépatique
7 - diminution de l'activité physique
8 - modifications enzymatiques

E) Les courbes plates

V - CONCLUSION

I - INTRODUCTION - HISTORIQUE

L'épreuve d'H.G.P. connaît actuellement une grande vogue puisque c'est sur elle que repose, en grande partie, le dépistage précoce du diabète sucré et des états dits prédiabétiques.

En apparence simple, son interprétation est en fait très difficile.

La diversité des techniques utilisées révèle l'insatisfaction apportée par les résultats depuis que BAUDOUIN (3) en a donné, en 1908, la première codification dans sa thèse intitulée "Etudes sur quelques glycémies - La glycémie expérimentale".

Il utilisait la technique suivante :

1 - Sujets normaux à jeun depuis quelques heures.

2 - Ingestion de 150 g de glucose dissous dans 300 ml d'eau.

3 - Mesures de la glycémie toutes les heures pendant trois heures.

Normalement, le maximum est atteint au bout d'une heure et diffère du chiffre de base de 0,133 % en moyenne. A la deuxième heure, l'élévation n'est plus que de 0,113 % et la glycémie est redescendue à la normale à la troisième heure.

BAUDOUIN (3) nommait coefficient glycémique le rapport entre le chiffre trouvé au bout d'une heure et le chiffre de base. Chez le sujet normal, ce coefficient ne dépasse pas 1,35.

Chez l'hépatique, il est fréquemment augmenté et, au départ, BAUDOUIN (3) faisait de cette épreuve un test d'exploration fonctionnelle hépatique permettant d'apprécier la valeur de la fonction glycogénique du foie.

Ultérieurement, il l'expérimenta chez des diabétiques et trouva chez eux un coefficient glycémique élevé.

Après BAUDOUIN (3), l'épreuve fut reprise par différents auteurs qui donnèrent des doses diverses de glucose à des séries de sujets.

En 1913, JACOBSEN (35) décrivit un test de tolérance au glucose avec des déterminations de la glycémie plus nombreuses et plus rapprochées. La dose ingérée était de 100 g de glucose dissous dans 250 ml d'eau. Le chiffre maximum de la glycémie se situait aux alentours de 30 minutes, son taux décroissait plus lentement qu'il ne s'était élevé. JACOBSEN (35) signale, en outre, la survenue fréquente d'une hypoglycémie secondaire de courte durée. Enfin, il insistait sur trois points :

- plus le chiffre de la glycémie à jeun est élevé, plus la réaction hyperglycémique est forte et durable.

- si on augmente la dose de glucose ingéré (150 g au lieu de 100 g), si la glycémie ne s'élève pas plus mais décroît plus lentement.

- enfin dans 9 cas sur 15 survient une glycosurie pendant l'épreuve.

Mais très tôt, on s'aperçut que de nombreux facteurs de variations intervenaient :

BLOHM en 1916 (cité par Mme BILLAUD), JANNEY et ISAACSOM (36) en 1918, signalent les nombreux facteurs d'erreur et mettent au point une technique plus précise :

- Jeûne préalable de 15 heures ; le glucose pur doit être donné à la dose de 1,75 g/kg de poids corporel, dissous dans l'eau à raison de 1 g/2 ml ; la glycémie doit être mesurée à jeun juste avant l'ingestion, puis toutes les heures pendant trois heures.

- Une tolérance normale au glucose se traduit par une différence inférieure à 0,019 % entre le taux à la troisième heure et le taux à jeun.

Aux Etats-Unis, en 1921, SPENCE (80), le premier, étudie la variation des réponses à l'épreuve en fonction de l'âge. Il trouve une diminution de la tolérance chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

A la même époque, STAUB (78), en Allemagne, étudie la variation des réponses en fonction de la dose ingérée. Il obtient avec des doses réduites (40, 20 et même 10 g de glucose) des réactions hyperglycémiques notables. Les courbes montrent que moins la dose de glucose ingérée est forte, moins l'hyperglycémie secondaire est forte et durable.

TRAUGOTT (83) affirme avec 90 observations que l'on peut employer indifféremment des doses de 20 ou 150 g de glucose. Seule la durée et non l'intensité de l'hyperglycémie est proportionnelle à la dose de glucose ingérée.

BOULIN (8) confirme cette opinion en 1924.

M. LABBE, H. LABBE et F. NEPVEUX (43) définissent un nouveau critère d'appréciation : la surface du triangle d'hyperglycémie qui, chez le sujet normal, est comprise entre 0,2 et 0,4 cm2. Ils considèrent ce test, associé à d'autres symptômes, comme le meilleur test de la glycorégulation ; ils insistent sur la nécessité de répéter l'épreuve chez un même sujet.

- Cependant, l'épreuve a été très vivement critiquée par d'autres auteurs qui auraient trouvé des résultats contradictoires dus aux nombreuses variations individuelles : SOISALOW en 1926 (cité par Mme BILLAUD) ; LENNOX (46) en 1928 ; MYERS et MAC LEAN (60) en 1935.

- En 1936, RATHERY (69) critique les conceptions de M. LABBE (43) sur la frontière qui sépare Diabète et Prédiabète : "Selon M. LABBE (43), il existerait à la suite de l'épreuve, d'une façon constante, selon l'état de l'organisme :

- une réaction faible caractérisant l'état normal.

- une réaction forte caractérisant le diabète sucré.

- une réaction moyenne propre aux états paradiabétiques.

En mesurant l'aire du triangle d'hyperglycémie, on obtient :

0,20 à 0,40 cm2	:	normal
0,50 à 1,50 cm2	:	paradiabétique
2 à 7 cm2	:	diabétique.

Les multiples recherches que nous avons effectuées touchaient le mode de réaction de sujets dits normaux, diabétiques, néphrétiques ou autres à l'épreuve d'H.G.P., il résulte qu'on ne saurait donner à celle-ci une telle valeur diagnostique.

Nous avons constaté qu'un même diabétique, par exemple, ne réagissait pas toujours de la même façon ni avec la même intensité à cette épreuve et que, d'un jour à l'autre, les réponses étaient différentes.

Doit-on admettre qu'un jour, ils sont diabétiques et un autre paradiabétiques ?

L'épreuve d'hyperglycémie ne peut nous permettre de caractériser de façon absolue le type de diabète et le degré du trouble métabolique ou, tout au moins, la réponse n'est valable que pour le moment même où elle est effectuée".

Malgré tout, l'épreuve d'H.G.P. sera considérée comme le principal test des états prédiabétiques. En 1956, BOULIN (8) écrit : "Il est facile de dépister l'état prédiabétique par l'épreuve d'H.G.P. car, au cours de cette épreuve, lorsqu'il s'agit d'un état prédiabétique, la glycémie s'élève au-dessus de 1,60 g/litre, taux qu'elle ne dépasse pas chez le sujet sain et peut s'élever au voisinage de 2 g, ce chiffre étant la frontière du diabète sucré".

D'autres auteurs chercheront à tempérer la rigueur des critères diagnostiques.

En 1959, JOSLIN (40) écrit "... l'épreuve doit être effectuée selon un protocole rigoureux, de nombreux facteurs peuvent en effet entraîner, de la part de sujets normaux, une réponse de type diabétique".

Le protocole qu'il préconise est le suivant :

- Sujet exempt de toute affection aiguë ou chronique, fébrile ou non, en particulier maladies endocriniennes, troubles du transit digestif et des fonctions hépatiques.

- Régime contenant au moins 150 g de glucides durant les trois jours précédant l'épreuve.

- Le sujet à jeun reçoit 100 g de glucose si son poids est supérieur à 50 kg, 50 g s'il pèse moins de 50 kg - Chez l'enfant, 2 g/kg de poids corporel semble suffisant.

- Echantillons de sang recueillis à jeun, aux 30e, 60e et 120e minutes, parfois à la troisième heure.

- Prélèvements effectués par ponction veineuse ou scarification du doigt ou du lobule de l'oreille, le dosage sur sang capillaire donnant des valeurs plus élevées que celui effectué sur sang veineux.

Il donne sous le titre de "Facteurs influençant la réponse à l'épreuve", les différents facteurs de variabilité de l'épreuve:

1 - Le régime alimentaire des jours précédant l'épreuve.
2 - Maladies infectieuses et toxémies.
3 - L'administration d'insuline.
4 - L'activité physique.
5 - L'âge.
6 - Maladies et états morbides autres que le diabète.
7 - Effets de la nicotine sur la glycémie.

Ainsi, de multiples facteurs sont susceptibles de modifier les résultats de l'épreuve. JOSLIN (40) cependant, propose lui-même un critère d'appréciation qui paraît d'une rigueur toute mathématique :

"Nous portons habituellement le diagnostic de diabète lorsque la glycémie veineuse atteint 150 mg %, lorsque tout facteur de variation est éliminé, si tant est que cela puisse être".

Mais ce chiffre peut-il être valable pour un enfant de 10 ans ou un vieillard de 80 ans ?

Etant donné la valeur attachée à l'épreuve par de nombreux auteurs :

- Dans le cadre du prédiabète.

- Dans l'étude étiologique de diverses affections chroniques, type artérite des membres inférieurs, la mise en évidence d'une modification éventuelle des chiffres normaux :

  - de la glycémie à jeun
  - de la flèche
  - du retour à la normale

revêt une importance fondamentale.

Parmi divers facteurs susceptibles de faire varier ces chiffres normaux, nous nous sommes plus particulièrement attachés à l'étude de l'influence de l'âge sur l'épreuve d'H.G.P.

Dans une première partie, nous analyserons les différentes publications concernant ces problèmes ; dans une deuxième partie, nous rapportons les résultats d'un travail personnel ; dans une troisième partie, nous avons essayé d'interpréter l'ensemble de ces divers résultats pour en tirer quelques conclusions pratiques.

II - ETUDES DES RESULTATS PUBLIES

A - ETUDE DES NORMES ADMISES

L'étude de l'influence de l'âge sur les résultats de l'épreuve d'H.G.P. est d'emblée limitée par l'absence de normes physiologiques formellement établies et, déjà, surgit une première difficulté : quels sont les critères de normalité ? "A quel degré de diminution dans la capacité d'utiliser une charge en glucose commence le diabète." (FAJANS - 22)

Dans une brève allocution prononcée à l'ouverture de la séance consacrée à la détection précoce du diabète, lors du symposuim de Genève (en nov. 1963), le Professeur LUNDBAECK (cité par AZERAD - 2) lance cette boutade "Le diabète est une maladie qui n'existe que dans notre esprit et non dans la réalité puisqu'il dépend des critères que chacun de nous adopte".

Nous ne nous étonnerons donc pas de trouver, selon les auteurs, un pourcentage extrêmement variable de résultats pathologiques chez les gens âgés.

Que l'on considère ou non qu'il y ait diminution physiologique de la tolérance au glucose avec l'âge, il est impossible d'affirmer ou de nier la réalité de ce facteur sans avoir une unité de technique et de critères.

Dans l'état actuel des choses, la confusion est grande, chacun donnant sa technique personnelle et les nombreuses variantes destinées à le sensibiliser.

Nous avons vu que JOSLIN (40) en 1959 établit les restrictions à apporter au choix du sujet "normal" et donne une technique d'épreuve rigoureuse. Il

n'en reste pas moins vrai qu'il "porte habituellement le diagnostic de diabète si la glycémie veineuse atteint un taux maxima de 150 mg ou plus (ajoutant 30 mg % pour la glycémie capillaire).

CONN et FAJANS (22) sont encore plus schématiques : "Les critères suivants que nous employons pour l'interprétation du test standard d'H.G.P. per os, bien que stricts, nous semblent logiques chez des patients ambulatoires et par ailleurs en bonne santé.

Après une préparation par un régime riche en hydrates de carbone pendant trois jours et avec une technique dosant le glucose vrai, nous considérons une glycémie supérieure ou égale à 160 mg % à la première heure et supérieure ou égale à 120 mg % à la deuxième heure comme la traduction d'un état diabétique. Dans les courbes limites, la glycémie doit atteindre 140 mg % ou plus à la 90ème minute pour être significative du diabète. Ceci permet de ne pas poser à tort ce diagnostic lorsqu'après une chute brusque de la glycémie au bout de 1 heure 30, il y a un rebond supérieur à 120 mg/100 ml à la deuxième heure".

Pour justifier leur choix, ils citent deux séries d'examens :

1 - 533 sujets en bonne santé mais de parents diabétiques connus.

- 436 d'entre eux, soit 79 % ont une réponse normale.
- 98 soit 18 % sont découverts diabétiques, leur âge s'échelonnant de 11 à 66 ans avec une moyenne de 37,5.
- 19 soit 3 % ont une courbe modifiant un "diabète probable".

2 - 127 sujets en bonne santé, sans diabète connu dans la famille.

- 125 réponses normales.
- 1 diabète insoupçonné.
- 1 diabète probable.

Mais ce travail est critiquable pour plusieurs raisons :

- La comparaison, dans une même statistique, des sujets de 11 à 66 ans semble illogique ; la moyenne de "37,5" n'étant d'aucune utilité.

- Les auteurs signalent que le dosage de la glycémie a été fait par la Méthode de Somogyi-Nelson mais ne précisent pas la nature du prélèvement capillaire ou veineux.

D'autres critères sont utilisés, choisis arbitrairement par leurs auteurs et nous allons en citer plusieurs exemples :

1 - Pour CAMERINI-DAVALOS, MARBLE et Coll. (11) :

Les limites de la normalité sont fixées à : (sang veineux-Technique de Somogyi-Nelson)

- A jeun	110 mg %
- 1 heure	150 mg %
- 2 heure	130 mg %
- 3 heure	110 mg %

2 - Selon FRETHEM (24) : (sang veineux - dosage au Technicon)

Les résultats seront normaux si :

- A la 1ère heure, la glycémie est inférieure à 140 mg %
- A la 2ème heure, elle est inférieure à 95 mg %.

Ils seront considérés comme anormaux si :

- Le chiffre de la 1ère heure est supérieur à 150 mg %
- Le chiffre de la 2ème heure est supérieur à 110 mg %

Tous les autres résultats sont équivoques.

3 - Pour WILKERSON (91), les chiffres normaux sont les suivants :

A jeun inférieur à :	110 mg %
1ère heure inférieur à :	170 mg %
2ème heure inférieur à :	120 mg %
3ème heure inférieur à :	110 mg %

Ce sont les critères également préconisés par l'U.S. Public Health (sang veineux. Méthode de Somogyi-Nelson), KRALL-BUTLER (42) et l'American Diabetes Association.

4 - Tout à fait différents sont les critères utilisés à la Mayo Clinic pour le diagnostic de Diabète :

Détermination préalable de la glycémie à jeun. (sang veineux, Technicon) :

Si celle-ci s'élève à plus de 110 mg % à 2 ou 3 reprises, on pose le diagnostic de diabète ; si le taux de glycémie est compris entre 91 et 110 mg, on pratique une H.G.P. qui sera considérée comme anormale si :

- Le chiffre de la 1ère heure est supérieur à 150 mg %.
- Le chiffre de la 2ème heure est supérieur à 110 mg %.

5 - Selon POTE (66) seront normaux les sujets dont les glycémies seront :

- 1ère heure inférieure à : 160 mg %
- 2ème heure inférieure à : 110 mg %

Ils seront diabétiques si les glycémies sont supérieures à :

- 1ère heure à : 160 mg %
- 2ème heure à : 120 mg %

Ils seront "peut-être" diabétiques si les chiffres sont :

- 1ère heure supérieurs à : 160 mg %
- 2ème heure entre : 110 et 120 mg %

6 - Récemment (1966) WAITZKIN (86) préconise dans le dépistage du diabète dans une communauté de sujets apparemment normaux, les critères suivants. (Prélèvement veineux ; Méthode Somogyi-Nelson ; H.G.P. per os) :

Résultat positif (diabétique) si :

- Le chiffre de la 1ère heure est égal ou supérieur à 160 mg %.
- Le chiffre de la 2ème heure est égal ou supérieur à 120 mg %.

Les autres sujets sont dits négatifs. On refait un 2ème test aux sujets positifs :

Ceux qui ont une glycémie

- à la 1ère heure égale ou supérieure à 160 mg %
- à 1 heure 1/2 égale ou supérieure à 140 mg %
- à la 2ème heure égale ou supérieure à 120 mg %

sont des "positifs confirmés" ; Si la 2ème heure donne des chiffres compris entre 110 et 119 mg %, les sujets seront dits "positifs probables".

7 - Actuellement, la position des auteurs français est variable :

- Selon DEROT et Coll. (18) : "Chez le sujet normal, le taux de la glycémie ne s'élévera pas de plus de 0,60 g/l". Cette flèche doit se produire dans la 1ère heure et plus précisément vers la 45ème minute. La Glycémie revient à son taux initial en 90 minutes en moyenne. Il existe une vague d'hypoglycémie secondaire qui, constante à l'état physiologique est, en général, de l'ordre de 0,15 à 0,20 et sa durée est d'environ 20 à 30 minutes."

Ces critères ont l'avantage de ne pas faire intervenir, à titre de variable, la technique de dosage, mais ils ne tiennent compte ni de l'âge ni de la qualité du transit digestif ni des variations individuelles normales autour de la moyenne.

- Selon RAMBERT (68) , "Nous considérons comme révélatrices du diabète les courbes présentant une flèche dépassant 2 g et ne descendant pas au niveau initial à la fin de l'épreuve.

Nous considérons comme anormales les courbes dont la flèche atteint un niveau situé entre 1,60 et 2 g.

Dans un premier groupe de faits, le taux final est supérieur au taux initial et ces courbes nous paraissent caractéristiques de l'état prédiabétique.

Dans un deuxième groupe, l'élévation post-prandiale est nette, pouvant même dépasser 2 g mais la chute est rapide et, dès la 2ème heure, la glycémie descend au-dessous du taux initial, parfois même avec une hypoglycémie franche. Ces courbes ont une signification discutable. Elles peuvent être liées à une rapidité excessive de l'absorption digestive ; on a un retard de mise en jeu de la fonction de la glycogénolyse.

Néanmoins, l'expérience nous a prouvé que, même dans les cas où existait une réaction hypoglycémique franche, l'évolution pouvait se faire vers un diabète vrai.

Nous attachons une plus grande valeur au taux observé au cours de la 3ème heure qu'à l'intensité de la flèche.

Nous n'attachons qu'une valeur très relative à la détermination de l'aire glycémique. La reproductibilité des courbes mérite enfin de retenir l'attention..."

Malgré ces précautions, ces critères ne donnent aucune données sur :

- La technique employée tant pour le prélèvement que pour le dosage.

- L'absence de référence à l'âge et aux variations individuelles normales autour de la moyenne.

- Pour JUSTIN-BESANCON et Coll. (41) : sont normales toutes les épreuves dont le chiffre à la 2ème heure est supérieur à 1,20 g, diabétiques si la flèche est également supérieure à 2 g et paradiabétiques si elle est comprise entre 1,60 et 2 g.

Cette énumération de critères tous différents est déjà bien longue mais pourrait l'être davantage. Nous avons pensé utile de les résumer en un tableau (Cf tableau N°1)

TABLEAU N° I : CRITERES DE NORMALITE DE L'H. G. P. SELON DIFFERENTS AUTEURS

AUTEURS	Dose de Glucose		Technique de Prélèvement	Technique de dosage	Limites supérieures de la normale (mg/100 ml)						
	Adultes	Enfants			A jeun	Flèche	60'	90'	120'	180'	Remarques
BOULIN (8)	50 g	25 g	veineux			I60					entre I60 et 200. Etats pré diabétiques
JOSLIN (40)	I00 g	2 g/kg	veineux	Somogyi-Nelson	II0	I50			II0		
			capillaire	Somogyi-Nelson		I80					
			veineux	Folin - Wu	I30	I70			I30		
CONN et FAJANS (22)				Somogyi-Nelson			I60	I40	I20		
CAMERINI DAVALOS (11)	I00 g		veineux	Somogyi-Nelson	II0		I50		I30	II0	
WILKERSON (91) et US Public Health	50 g		veineux	Somogyi-Nelson	II0		I70		I20	II0	
KRALL et BUTLER (42) et American Diabetes Ass			veineux	Somogyi-Nelson	II0		I70		I20	II0	
DEROT (18)	45 g/m2					+ 60 du taux initial.					
RAMBERT (68)	50 g	25 g				I60				taux initial	Entre I60 et 200 ; Etats prédiabétiques
JUSTIN BESANCON (41)	I00 g		capillaire	Somogyi-Nelson		I60			I20		
FRETHEM (24)	I g/kg		veineux	Technicon			I40		95		Normal Equivoque Anormal
POTE (66)							I60		II0		Normal
							> I60		II0 -I20		Probable
							> I60		> I20		Diabétique
WAITZKIN (86)	I00 g		veineux	Somogyi-Nelson			I60		I20		Epreuve à renouveler.
						2ème épreuve	I60	I40	I20		Confirmation
							I60	I40	II0-II9		Probable.

Aussi devons-nous condamner un sujet définitivement à être un diabétique sur le seul résultat d'une épreuve biologique dont les chiffres seront différemment interprétés, selon que ce sujet sera à Paris, à Londres ou à New York

Pouvons-nous penser que les chiffres normaux retrouvés chez un sujet de 18 ans puissent être les mêmes chez un sujet normal de 72 ans ?

C'est pourquoi l'influence de l'âge sur l'épreuve de la tolérance aux glucides a été étudiée par de nombreux auteurs.

B - ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'AGE

1 - Dès le début du siècle, il était apparu que la glycémie s'élévait avec l'âge : Aux Etats-Unis, HAMMAN et HIRSCHMAN (30), en 1917, démontrent dans un article intitulé "Studies on blood sugar" qu'il existe une relation entre l'âge et la tolérance aux Hydrates de Carbone.

2 - En 1921, SPENCE (80) trouve que la courbe de tolérance moyenne pour 5 sujets âgés de plus de 60 ans est bien plus élevée que celle de 6 hommes dont les âges sont compris entre 25 et 39 ans.

3 - En 1926, PORTER et LANGLEY (67) ont étudié les réponses de 50 sujets normaux, 10 dans chaque tranche d'âge des 5 décennies de 30 à 80 ans ; ils administrent 50 g de glucose ; les dosages sont effectués sur sang capillaire. Les résultats furent les suivants : (Cf tableau n° 2).

4 - A la même époque, HALE-WHITE et PAYNE (28) trouvent que la flèche d'H.G.P. est d'autant plus élevée que le sujet est âgé.

5 - En 1931, MARSHALL (57) étudie 28 sujets, tous hommes bien portants, âgés de 65 à 94 ans. Il dose la glycémie par la technique de Mac Lean (sang capillaire).

Il trouve seulement 6 courbes normales. Les 22 autres représentaient des réponses étiquetées 'défaut de stockage ou diabétique typique" ; 18 d'entre

TABLEAU N° 2 : RESULTATS OBTENUS PAR PORTER ET LANGLEY (67)

A G E	A Jeun	30'	1 H	1 H 30	2 H	2 H 30
30 - 39	105	184	174	153	150	140
40 - 49	120	192	207	165	155	152
50 - 59	146	225	218	195	166	155
60 - 69	145	225	238	245	205	185
70 - 79	115	175	190	185	165	130

eux avaient une flèche égale ou supérieure à 200 mg % après absorption de 50 g de glucose ; la glycosurie ne fut retrouvée que 7 fois chez ces 18 sujets, dont 3 fois à l'état de traces, ce qui permet de penser que chez le sujet âgé, le seuil d'élimination rénale s'élève aux environs de 200 mg.

6 - En 1934, JOHN (39) étudie l'épreuve d'H.G.P. :

- Chez 192 enfants de moins de 20 ans, il trouve 18 % de courbes anormales.

- Chez 153 adultes, il trouve 38 % de courbes anormales.

7 - Plus récemment, depuis la deuxième guerre mondiale, le problème a été particulièrement étudié. C'est ainsi qu'aux U.S.A., des épreuves d'H.G.P. ont été pratiquées systématiquement sur un grand nombre d'individus normaux, offrant ainsi des études statistiques étendues sur un très grand échantillonnage.

En 1961, HECHT et Coll. (32) étudient les facteurs influençants le test de tolérance au glucose, outre 42 malades atteints d'affections chroniques diverses, ils examinent 15 sujets normaux.

Ils étudient :

- La reproductibilité de l'épreuve.
- Les corrélations entre le taux veineux et capillaire du glucose.
- Le rôle de l'activité musculaire.
- Le rôle de l'âge.

Pour ce dernier point, ils comparent les résultats chez 16 sujets âgés de 17 à 41 ans et chez 13 sujets âgés de 50 à 71 ans. Ils observent une diminution de la tolérance avec l'âge portant sur :

- Le retard d'apparition de la flèche.
- La hauteur de la flèche plus importante.
- Le retard du retour à la normale.

Nous donnons sous forme de tableau leurs résultats. (Cf tableau N° 3)

TABLEAU N°3 : RESULTATS DU TRAVAIL DE HECHT (32)

MOYENNES (mg/l)	0	1/2 H	1 H	2 H	3 H	Mode de Prélèvement
9 témoins jeunes	94 89	173 139	147 114	112 95	72 64	capillaire veineux
6 témoins âgés	94 89	182 155	171 140	147 109	100 80	capillaire veineux
CHIFFRES MAXIMUM (mg/l)						
Jeunes	113 113	203 170	170 173	148 117	118 92	capillaire veineux
Agés	111 108	220 224	228 207	174 141	120 92	capillaire veineux

8 - En 1961 également, JACKSON (34) étudie 2 groupes d'individus, d'une part des adultes jeunes d'un âge moyen de 26 ans et, d'autre part, des adultes plus âgés de moyenne d'âge de 55 ans, à qui il administre 50 g de glucose. Dosage du glucose vrai, prélèvement sang capillaire.

La moyenne des résultats trouvés est la suivante : (en g/l)

	0 H	1 H	2 H
Adultes jeunes Moyenne d'âge : 26ans	0,96 + 0,10 (1,26)	1,31 + 0,25 (2,06)	1,05 + 0,24 (1,77)
Adultes âgés Moyenne d'âge: 55 ans	1,01 + 0,19 (1,58)	1,62 + 0,325 (2,59)	1,15 + 0,31 (2,08)

Les chiffres entre parenthèses donnent la 3e DS.

9 - La plus grande étude statistique a été faite aux U.S.A. par l'US National Health Survey (61), portant sur 7 710 sujets normaux, hommes et femmes, âgés de 18 à 79 ans, choisis selon des critères de normalité rigoureux, indemnes d'antécédents diabétiques personnel ou familial.

La dose de glucose ingérée est de 50 g de glucose dilué dans 250 cc d'eau ; sang veineux prélevé 1 heure après l'ingestion du sucre ; la glycémie est dosée selon la Méthode de Somogyi-Nelson.

Leurs conclusions sont les suivantes :

1) La glycémie, 1 heure après la prise du glucose, est plus élevée chez le sujet âgé que chez le jeune.

2) Le pourcentage est en moyenne plus élevé de 10 mg % pour la femme que pour l'homme, peut-être moins chez les plus jeunes.

3) Le pourcentage moyen de la glycémie pour les sujets masculins âgés de 18 à 24 ans est de 94,6 mg % . Il est de 154,4 mg % pour les sujets hommes de 75 à 79 ans. La différence est la même pour les femmes.

4) Il existe un nombre supérieur de glycémies élevées chez les gens âgés : seulement 0,8 % des gens âgés de moins de 35 ans ont des taux supérieurs à 200 mg %, tandis que 9,7 % des hommes de 65 à 79 ans ont atteint cette valeur. Pour les femmes, les mêmes constatations donnent 0,9 et 14 %.

5) Tandis que la proportion de glycosurie augmente avec l'âge, cette augmentation ne peut être comparable avec celle des taux sanguins.

Bien que la glycémie atteigne des chiffres plus élevés chez les femmes après la charge en glucose, on ne retrouve pas chez elles de glycosurie avec la même fréquence que chez les hommes. (10,8 % des femmes contre 17,9 % chez les hommes : en particulier, lorsque le glucose sanguin atteint 220 mg et plus, 92,4 % des hommes, contre seulement 64,1 % des femmes ont une glycosurie).

10 - En 1964, METZ et Coll. (58) étudient 18 vieillards de 76 à 87 ans, indemnes d'affection aiguë ou chronique, de tout antécédent familial de diabète, bien portants et ambulatoires. Ils pratiquent une H.G.P. per os classique : (100 g glucose : étude des temps 0, 60, 90 et 120 minutes ; sang veineux).

Ils obtiennent 5 réponses normales et 13 réponses anormales qu'ils nomment "dysglycémiques" :

MOYENNE DES 5 REPONSES NORMALES (en mg/100 ml)

AGE MOYEN	0'	60'	90'	120'
84 ans	95	120	110	104

MOYENNE DES 13 REPONSES DYSGLYCEMIQUES

83 ans	93	197	197	173

11 - WEST (88), en 1964, étudie un certain nombre de facteurs de variabilité des résultats de l'épreuve d'H.G.P. per os ; en particulier :

-Influence de la dose ingérée.

- Relation entre la réponse à un repas et l'épreuve d'H.G.P. per os.

- Reproductibilité de l'épreuve

- Réponse des gens âgés.

Les épreuves sont pratiquées sur des gens normaux, indemnes de passé diabétique familial ou personnel ; (dosage par Technicon, sang veineux; 75 g de glucose).

Voici la conclusion concernant le quatrième point : "Si l'on considère que, chez les vieillards, la deuxième heure, un taux supérieur à 120 mg est une réponse de type diabétique, nous obtiendrions 50 % de réponses diabétiques.

Or, il est prouvé que 2 à 3 % seulement des gens âgés ayant un pourcentage de glycémie à jeun normal, ont développé ultérieurement un diabète.

Bien plus, il semble que certains de ce petit pourcentage ayant fait un diabète, avaient, à ce moment-là, une tolérance normale aux glucides. Aussi, il semble raisonnable de considérer comme normal le résultat de la deuxième heure plus ou moins " deux déviations standard de la moyenne..."

... La sensibilité d'un test peut être définie comme la possibilité pour ce test de classer comme positifs ceux qui ont le trouble et, comme négatifs, ceux qui n'ont pas le trouble.

En assignant des valeurs supérieures à la normale, on a une sensibilité à 80 % avec une spécificité à 99 %.

Plus on augmente arbitrairement ces valeurs, plus on augmente la sensibilité du test mais on diminue sa spécificité".

12 - Bien que l'épreuve pratiquée par STREETEN et Coll. (81) soit d'une technique différente, l'importance des conclusions de leur travail nous amène à le résumer également : Chez 15 sujets (5 hommes et 10 femmes),

âgés de plus de 70 ans et indemnes de toute affection aiguë ou chronique et de tout antécédent familial de diabète sucré, et chez 23 sujets jeunes servant de témoins sont pratiqués :

- Une H.G.P. standard par voie intra-veineuse.

- Le "Glucose Disporal Rate" ou GDR, c'est-à-dire le pourcentage de disparition du glucose hors des espaces extracellulaires après 3 charges successives de glucose intra-veineuses (50 cc de sérum glucosé à 50 % perfusé en 4 minutes aux temps 0, 40 et 80). La glycémie est dosée à jeun, puis de 5 en 5 minutes. Le GDR est représenté par la courbe sémilogarythmique de la chute de la glycémie, en fonction du temps, corrigée par la soustraction de la glycosurie ainsi provoquée et la multiplication par l'espace glucose. Le résultat est donné en g/35 minutes.

- L'insulinémie est dosée par la méthode utilisant la graisse épididymaire du rat à jeun et 20 minutes après chaque injection de glucose.

Sur 13 H.G.P., 10 sont anormales selon les critères de CONN et FAJANS (22), soit 77 % de résultats anormaux, avec des résultats moyens de :

0'	30'	60'	90'	120'	180'	
88	144	185	174	162	118	(mg %)

. Chez ces derniers, le GDR est plus faible que chez le sujet normal surtout après la première injection de glucose, mais il va en augmentant et plus que chez le jeune après la répétition du glucose.

. L'Insuline like activity (I.L.A.) est plus élevée à jeun et bien plus élevée après glucose que chez le sujet jeune.

Dans ce travail, sont cités, outre les résultats de

SPENCE (80) 60 % de courbes anormales

et de MARSHALL (57) 53 % de courbes anormales

que nous avons déjà vus, ceux de CHESROW (12) (53 %), BRANDT (9) (75 %) GOTTFRIED (27) (100 % !).

Les auteurs concluent "Si on prenait l'H.G.P. pour diagnostiquer le diabète comme c'est habituel de le faire, il en découlerait que :

- La plupart des sujets humains font un diabète avec l'âge.

- L'héritage d'un diabète doit être considéré comme l'héritage d'une tolérance réduite aux glucides avant l'âge.

- Cela impliquerait de ne pas considérer le diabète comme une maladie, mais comme un effet naturel de l'âge survenant prématurément chez certains individus.

- Il doit être admis que le critère conventionnel pour diagnostiquer le diabète par l'H.G.P. per os et par voie intra-veineuse ne peut être utilisé de façon logique chez les gens âgés puisqu'ils ont presque tous une réponse de type diabétique.

- Les résultats de tels tests ne doivent pas être suffisants pour traiter ces sujets par les agents hypoglycémiants !!

13 - En 1965, HAYNER et Coll (31) étudient l'épreuve d'H.G.P. per os ; sur 2983 sujets âgés de plus de 16 ans, indemnes de passé diabétique connu, familial ou personnel. Ces sujets reçoivent, sans diète préparatoire, 100 g de glucose dans une solution à 44 %. Ils sont classés en deux catégories :

- sujets ayant pris leur dernier repas moins de quatre heures avant le test.

- sujets ayant pris leur repas plus de 4 heures auparavant.

Nous reproduisons la moyenne des résultats concernant les hommes ayant pris leur repas plus de 4 heures avant le test. (voir tableau N°4 page suivante)

14 - En 1966, WAITZKIN (86) étudie la tolérance au glucose :

1) Sur 359 hospitalisés chroniques, malades mentaux sans diabète connu, âgés de moins de 50 ans, sont éliminés également les désordres thyroïdiens, hypophysaires ou surrénaliens, les tuberculoses évolutives et autres maladies chroniques, les sujets gastrectomisés ou gastroentérostomisés.

AGE	Nombre de Sujets	Moyenne des résultats 1 heure après la charge (mg/100 ml)	Déviation Standard.-
16 - 19	13	117	44
20 - 29	43	135	39
30 - 39	68	153	46
40 - 49	50	177	48
50 - 59	40	175	58
60 - 69	11	171	31
70 - 79	7	138	23

Tableau n° 4 - Résultats obtenus par HAYNER (31)

2 - Sur 213 hospitalisés, malades mentaux, âgés de plus de 50 ans (de 50 à 88 ans) sans maladie diabétique connue.

Ils obtiennent les résultats suivants :

- 15 % des 213 sujets de plus de 50 ans ont des courbes anormales.

Comparé à l'incidence nationale estimée à 0,81 % de diabétiques méconnus dans la population, ce résultat paraît élevé.

- De nombreux facteurs doivent influencer les résultats ; en particulier, l'âge de la population testée ; le traitement par les phénothiazines (sujets malades mentaux) a-t-il une influence sur les résultats ? Cette question demande une étude plus poussée.

- En faisant la somme des résultats des 2 groupes, 12,9 % des 572 sujets ont une réponse de type diabétique.

La fréquence augmentant avec l'âge à partir de la cinquantaine, atteint son maximum aux environs de 70 ans puis redescend.

Bien que ces hommes fassent partie d'une classe particulière d'individus, WAITZKIN (86) soupçonne fortement que de telles recherches dans une population générale révèlerait une incidence de diabète méconnue supérieure à 0, 81 %.

15 - Récemment, ESCHWEGE (21) étudie la glycémie à jeun chez 1001 employés et 760 égoutiers non diabétiques (prélèvement veineux à jeun le matin sans régime préalable - Dosage effectué par la Méthode d'Hoffmann adaptée à l'appareil Technicon).

A l'intérieur de chacune des populations, la valeur de la glycémie croît avec l'âge de façon significative (p inférieur à 0, 001).

En outre, il constate l'apparition de quelques valeurs nettement plus élevées à partir des tranches d'âges supérieures ou égales à 40 ans.

Nous rapportons ici la moyenne des valeurs trouvées chez les employés dans chaque tranche d'âge et leur première déviation standard.

Age	Moyenne (mg/100 ml)	Déviation standard mg%
< 30 ans	93, 91	10, 68
30 - 35	96, 71	14, 80
35 - 40	97, 61	16, 82
40 - 45	96, 67	14, 49
45 - 50	99, 55	20, 49
50 - 55	102, 13	17, 75
55 - 60	99, 64	18, 19
60 - 65	106, 20	30, 63
65 - 70	101, 94	18, 87
> 70 ans	102, 71	25, 63

Ainsi donc la très grande majorité des auteurs reconnaissent et démontrent une diminution de la tolérance aux glucides avec l'âge.

Cependant, un petit nombre n'est pas de cet avis ou du moins, s'ils admettent qu'il y a un grand pourcentage de courbes anormales chez les gens âgés, ce phénomène ne peut être considéré par eux comme physiologique :

1) Ainsi, SHORT et JOHNSON (75) s'adressant à des malades ambulatoires estiment qu'aucune modification ne peut être attribuée à l'âge.

Ces travaux ont été repris et confirmés par BLOTNER et MARBLE en 1945 (8).

2) En 1950, MOSENTHAL et BARRY (59) étudient la tolérance chez 50 sujets normaux d'âge variable. Les 50 tests n'ont montré aucune modification de la courbe chez les gens âgés.

3) En 1957, UNGER (83) étudie chez 152 sujets normaux l'épreuve d'H.G.P. à la deuxième heure après 3 jours de diète. Il conclut que l'âge n'a pas d'effet significatif sur les résultats de l'épreuve, mais selon HAYNER(31) la régression linéaire entre la 1ère heure et la 2ème heure montre dans chaque sexe, une augmentation significative.

4) JUSTIN-BESANCON, PEQUIGNOT, ETIENNE et CREMER(41) étudient le test de tolérance aux glucides et les troubles de la glycorégulation chez les artériels.

. Chez 11 sujets normaux âgés de 45 à 60 ans, (seul 1 sujet était âgé de 38 ans), l'épreuve d'H.G.P. per os fournit 11 courbes qui sont superposables dans leur ensemble :

- Aucune flèche d'hyperglycémie ne dépasse 1, 80 g.

- Toutes les courbes sont redevenues normales en 2 heures. Dans ce délai, 1 seule glycémie reste à 1, 20 g mais la flèche n'a pas dépassé 1, 40 g. Il semble donc bien que la courbe hyperglycémique de l'adulte soit superposable aux courbes standards du sujet jeune si l'on veut bien exclure tout autre cause capable de la perturber.

. Ils étudient sur 90 vieillards, indemnes de tout antécédent diabétique, âgés de 75 à 100 ans, l'épreuve d'H.G.P. Ceux-ci reçoivent 50 cc de glucose dans 100 cc d'eau ; ponction du sang capillaire ; méthode de dosage Somogyi-Nelson (N = 0,70 à 0,90) ; tous les dosages n'ont pas été faits à la même heure.

RESULTATS

- Glycémie à jeun :

23 cas entre 0,90 et 1,05 g %
44 cas entre 0,80 et 0,90 g %
33 cas inférieurs à 0,80 g %

- Flèche :

Supérieure à 2 g chez 13 sujets
Entre 1,60 et 2 g chez 30 sujets
Inférieure à 1,60 chez 57 sujets

- Elévation glycémique :

Supérieure à 1 g dans 27 cas
Entre 0,91 et 1 g dans 5 cas
Entre 0,71 et 0,90 dans 28 cas
Inférieure à 0,70 g dans 40 cas.

- Au total : 54 réponses entièrement normales
11 manifestement diabétiques
25 ont une réponse anormale, soit par la durée de l'épreuve, soit par le retard d'apparition de la flèche. Aussi les réponses normales sont en majorité : 60 %...

Ils concluent :

"Si les courbes diabétiques et anormales sont certes plus nombreuses que chez l'adulte jeune, elles ne sont pas nécessairement le seul reflet de l'âge. Elles peuvent être simplement liées à une augmentation d'incidence des facteurs responsables des troubles glycorégulateurs."

Pour ces auteurs donc, l'épreuve d'H.G.P. présente suffisamment de garanties pour devenir le test de dépistage des troubles de la glycorégulation dans le cadre des maladies artérielles.

5) Récemment, CHIMENES (13),après une revue des études de STREETEN (82) et de METZ (59) qui constatent une diminution de la tolérance au glucose avec l'âge, écrit...

"Il n'est pas interdit de penser devant l'écrasante proportion des cas d'"intolérance au glucose" qu'il s'agit bien d'un phénomène de la sénescence habituel.

Mais il ne faut pas remplacer le mot habituel par le mot "physiologique". Voilà au contraire un témoignage de plus en faveur d'un caractère pathologique du vieillissement.

L'athérosclérose est-elle physiologique ?...

... Il faut traiter les vieillards porteurs d'un trouble intéressant le métabolisme glucidique (une pneumonie peut déclancher chez eux un diabète réel = facteur de révélation sur un terrain prédisposé), si on croit que les mesures diététiques associées à la chimiothérapie antidiabétique permettent de prévenir la survenue d'un diabète sucré, pour ne pas être contraint d'utiliser l'insulinothérapie après que le facteur déclenchant ait rendu patent un diabète sucré jusqu'alors quiescent."

Cette position nous paraît abusive. Devra-t-on traiter pendant 10 ans un sujet bien portant de crainte d'utiliser un jour l'insuline sur le seul résultat d'une H.G.P. per os.

C - EN CONCLUSION, si les avis sont partagés, une nette majorité de travaux est cependant en faveur d'une élévation progressive en fonction de l'âge des chiffres fournis par l'H.G.P.

Le chapitre suivant apportera les résultats d'un travail personnel consacré à ce problème.

III - ETUDE PERSONNELLE

A - MATERIEL D'ETUDE :

Nous avons soumis à l'épreuve de l'H.G.P. par voie orale 107 sujets normaux dont les âges sont compris entre 20 et 93 ans. (26 femmes et 81 hommes).

Les sujets ont été choisis selon les critères de normalité suivants :

- Indemnes d'antécédents diabétiques connus personnel ou familial.
- Absence de glycosurie.
- Absence de manifestation clinique de l'athérome artériel.
- Absence d'obésité : Le poids idéal par rapport à la taille a été déterminé selon les tables de la Compagnie d'Assurances Life : sont considérés comme obèses, les sujets dont le poids est supérieur à 20 % de leur poids idéal.
- absence de troubles endocriniens ou métaboliques.
- Absence de perturbations du transit digestif
- Absence d'affection hépatique.
- Absence d'affection aiguë récente (VS normale).

Il est bien évident que le recrutement de sujets normaux en milieu hospitalier n'a pas été sans problèmes et nous sommes loin de les avoir tous résolus avec la rigueur désirable : en effet, il est souvent difficile de faire accepter une épreuve longue comportant une matinée de jeûne et d'inactivité, 6 prélèvements veineux à des sujets pour qui elle n'est pas justifiée.

Les épreuves ont été pratiquées dans les différents services du Centre Hospitalier de CHALONS-sur-MARNE sur des sujets hospitalisés pour diverses affections : troubles psychiques, épilepsie, tuberculose non évolutive, asthme, rééducation fonctionnelle et sur les vieillards de l'hospice.

Nous avons classé nos résultats par tranche d'âge de 10 ans.

La répartition par décennie est la suivante :

20 - 29 ans	16 sujets	4 femmes et 12 hommes
30 - 39 ans	12 sujets	2 femmes et 10 hommes
40 - 49 ans	12 sujets	3 femmes et 9 hommes
50 - 59 ans	12 sujets	1 femme et 11 hommes
60 - 69 ans	23 sujets	5 femmes et 18 hommes
70 - 79 ans	16 sujets	4 femmes et 12 hommes
80 et plus	16 sujets	7 femmes et 9 hommes

B - METHODE D'ETUDE :

Toutes les épreuves ont été effectuées avec le même protocole :

- Régime normal les jours précédant l'épreuve.

- Sujets à jeun depuis la veille au soir.

- Sujets allongés, le tronc légèrement surélevé, ne devant pas fumer au cours de l'épreuve.

- Le premier prélèvement fait à 8 h. 30.

- Ingestion de 50 g de glucose dilué dans 250 cc d'eau immédiatement après la 1ère prise de sang.

- Puis prélèvements aux temps

15' 30' 1 heure 2 heures 3 heures.

- Au cours de l'épreuve, ingestion de 250 cc d'eau.

- Prélèvement du sang veineux.

- Les dosages ont été effectués au Laboratoire du Centre Hospitalier de CHALONS-SUR-MARNE par l'auto Analyseur Technicon, selon une technique dosant le glucose vrai sur le plasma.

C - RESULTATS : voir pages suivantes.

La suppression de la virgule et des décimales rendant la lecture plus facile, nous avons exprimés nos résultats en mg/100ml.

Les courbes marquées d'un astérique indiquent les courbes plates

GROUPE N° 1 : 20 à 29 ans

N° de la courbe	Age	Sexe	0'	15'	30'	60'	120'	180'
001	28	M	74	109	126	98	58	74
* 002	23	M	73	82	103	71	70	76
003	28	M	88	100	140	132	78	72
004	20	M	75	90	117	122	92	78
005	25	M	96	100	110	120	130	86
006	29	M	78	84	137	144	104	86
007	21	M	70	109	118	96	62	72
008	21	F	76	101	101	112	80	58
009	22	M	70	73	89	143	77	64
* 010	25	F	80	88	98	92	94	78
011	27	M	74	96	119	71	58	64
N° de la courbe	Age	Sexe	0'	15'	30'	60'	120'	180'
* 012	23	M	80	88	97	85	77	76
013	28	M	84	98	112	124	84	69
014	27	F	80	100	109	154	162	88
015	25	F	68	102	114	96	76	62
016	25	M	100	124	154	150	96	88

GROUPE N° 2 : 30 à 39 ans

* 017	35	M	75	96	94	70	56	69
018	36	M	88	109	129	112	111	89
019	36	F	68	104	128	84	68	60
020	37	M	68	132	150	144	58	66
021	39	M	68	108	125	84	70	62
022	35	F	80	134	164	204	105	56
023	32	M	74	100	120	128	66	68
* 024	34	M	68	82	98	102	60	78
025	39	M	78	97	136	134	98	66
026	32	M	72	92	140	160	102	96
027	33	M	86	93	107	126	105	72
028	39	M	106	108	148	198	118	76

GROUPE N°3 : 40 à 49 ans

029	45	M	69	105	115	105	58	61
N° de la courbe	Age	Sexe	0'	15'	30'	60'	120'	180'
* 030	41	F	68	76	96	94	84	64
031	49	M	75	105	134	118	74	60
* 032	45	M	68	84	96	80	62	66
033	40	F	95	107	124	108	115	77
034	49	F	82	88	119	130	107	64
035	40	F	86	100	132	152	102	72
036	43	M	81	122	196	193	72	53
037	44	M	94	134	98	102	78	76
038	46	M	86	90	147	118	91	67
039	42	M	84	110	122	136	96	88

GROUPE N°4 : 50 à 59 ans

041	54	M	90	117	121	114	86	82
042	53	M	84	108	120	122	74	70
043	56	M	76	104	148	158	120	60
044	59	M	80	87	125	134	126	83
045	59	M	78	100	120	112	86	64
046	52	M	68	80	90	96	80	72
047	53	M	78	120	174	145	65	60
048	51	M	84	94	146	146	81	64
049	53	M	80	92	114	102	82	64
050	59	M	78	111	122	121	100	69
N° de la courbe	Age	Sexe	0'	15'	30'	60'	120'	180'
051	57	M	108	140	150	124	100	78
052	59	F	118	153	196	145	138	78

GROUPE N° 5 : 60 à 69 ans

053	63	F	84	110	132	192	135	78
054	62	F	80	96	100	110	130	126
* 055	61	M	76	84	94	76	78	56
* 056	67	M	62	92	115	90	84	70
057	63	M	94	125	144	150	95	90
* 058	67	M	78	100	114	106	70	50
059	60	M	76	92	107	129	139	90
060	62	M	88	101	129	162	154	70
061	62	F	56	121	156	145	124	94
062	60	M	92	118	153	121	78	78
063	60	M	90	186	146	130	128	76
064	61	M	84	117	129	140	66	86
065	62	M	122	146	188	187	100	68
066	61	M	79	130	175	201	132	70
* 067	63	M	71	77	86	110	86	71
068	63	F	68	108	145	111	50	49
069	63	M	83	100	184	250	122	68
070	69	M	86	98	115	136	120	100
071	63	M	77	132	156	152	116	68
N° de la courbe	Age	Sexe	0'	15'	30'	60'	120'	180'
072	66	F	69	84	143	147	113	57
073	66	M	94	116	136	144	86	68
074	66	M	100	134	171	190	110	76
075	67	M	75	123	165	169	92	52

GROUPE N° 6 : 70 à 79 ans

	076	77	M	75	II9	II8	I68	I40	63
	077	7I	M	I00	98	I23	I05	8I	50
	078	72	M	73	III	I27	I36	99	59
	079	73	M	92	98	I47	I70	II8	62
	080	73	M	7I	I06	II7	III	58	62
	08I	75	M	96	II6	I62	I78	I38	I03
	082	76	M	78	II7	I70	I54	II6	8I
*	083	76	F	88	I03	II2	I2I	I08	80
	084	79	F	92	I33	I28	I54	III	79
	085	72	M	II2	I56	I56	I44	II0	80
	086	72	M	I06	I32	I62	2I8	24I	I92
	087	74	M	84	II8	I08	II5	III	72
	088	70	F	88	II2	I36	I88	I80	90
	089	72	F	94	I24	202	224	I80	I66
*	090	74	M	84	93	I20	I26	86	60
	09I	72	M	73	90	II2	I38	I20	78

GROUPE N° 7 : Plus de 80 ans

	N° de la courbe	Age	Sexe	0'	I5'	30'	60'	I20'	I80'
	092	87	M	70	I32	I93	246	2I8	I56
	093	86	M	83	96	II6	I62	I67	I08
	094	88	F	80	II4	I64	I64	I72	I04
*	095	80	M	66	72	88	I02	88	66
	096	90	M	88	I07	I20	I3I	I34	94
	097	80	F	79	II0	I36	I22	I02	62
	098	82	F	86	I25	I5I	I67	II8	63
*	099	8I	M	87	82	90	II8	I80	80
	I00	82	F	78	I05	I48	I8[illegible]	78	57
	I0I	83	M	87	94	I43	I72	I36	74
	I02	84	F	90	II5	I85	220	I24	66
	I03	85	M	90	II0	I28	I66	I62	I34
*	I04	90	F	76	76	I00	II6	I00	80
	I05	90	M	I04	I3I	I58	I70	I28	I40
	I06	92	F	78	II3	I36	I34	I04	72
*	I07	93	M	72	72	I07	II6	I02	72

Nous avons calculé pour chaque décennie la moyenne des valeurs de la glycémie aux temps 0, 15', 30', 1 heure, 2 heures et 3 heures et recherché la variation autour de la moyenne (σm). Nous les rapportons sous forme de tableau (Cf tableau n° 5)

R E S U L T A T S

1 - Le rôle du sexe

- Nous avons étudié un groupe de 107 sujets comprenant ;

26 femmes

81 hommes

Nous avons recherché la moyenne d'âge de chaque catégorie et leur répartition dans chaque groupe, afin d'éliminer un rôle éventuel du sexe.

La moyenne d'âge des femmes est de 60, 34 ans avec une déviation standard de $\pm$ 4, 42.

La moyenne d'âge des hommes est de 54, 96 ans avec une déviation standard de $\pm$ 2, 17.

C'est dire que le rôle du sexe n'intervient pas dans notre étude puisque les moyennes d'âge sont homogènes dans les deux catégories ainsi que leur répartition dans chaque groupe.

2 - Variations avec l'âge

- L'étude statistique des valeurs de la glycémie à chaque temps nous donne les résultats suivants :

Au temps 0, la valeur de la glycémie ne varie pas de façon significative avec l'âge du sujet.

TABLEAU N° 5 : HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE BUCCALE. MOYENNE DES RESULTATS PAR TRANCHE D'AGE DE 10 ANS ET LIMITES DE CONFIANCE (σm)

Age	Nombre de sujets	0'	I5'	30'	60'	I20'	I80'
20 - 29 M = 24, 8	I6	79 ± 2, 27	96 ± 3, 06	II5 ± 4, 32	II3 ± 6, 79	87 ± 6, 76	0, 74
30 - 39 M = 35, 6	I2	78 ± 3, 27	I05 ± 4, 45	I29 ± 6, 36	I30 ± I2, 36	85 ± 6, 76	0, 7I
40 - 49 M = 43, 7	I2	83 ± 3, 5	I02 ± 4, 68	I27 ± 8, I0	I28 ± I0, 66	88 ± 5, 77	0, 68
50 - 59 M = 55, 4	I2	85 ± 4, 09	I09 ± 6, I7	I36 ± 8, 43	I26 ± 5, 55	95 ± 6, 53	0, 70
60 - 69 M = 63, 3	23	82 ± 2, 87	I42 ± 4, II	I39 ± 5, 94	I45 ± 8, 33	I04 ± 5, 64	0, 75
70 - 79 M = 73, 6	I6	88 ± 3, 04	II4 ± 4, 24	I37 ± 6, 50	I53 ± 9, 0I	I25 ± II, I0	0, 86
Plus de 80 ans M = 85, 8	I6	82 ± 2, 32	I03 ± 4, 90	I35 ± 7, 8I	I55 ± 9, 89	I27 ± 9, 24	0, 88

TABLEAU N° 5 : HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE BUCCALE MOYENNE DES RESULTATS AUX TEMPS O - I H et 2 H PAR TRANCHE D'AGE DE I0 ANS ET PREMIERE DEVIATION STANDARD (en mg %)

Age	Nombre de sujets	0	60'	I20'
20 - 29	I6	79 ± 7, I	II3 ± 26, 4	87 ± 25, 8
30 - 39	I2	78 ± II, 3	I30 ± 40, 3	85 ± 23, 5
40 - 49	I2	83 ± I2, I	I28 ± 35, 4	88 ± I3, 4
50 - 59	I2	85 ± I4, I	I26 ± I4, 6	95 ± I3, 6
60 - 69	23	82 ± I3, 7	I45 ± 39, 8	I04 ± 27
70 - 79	I6	88 ± I2, 3	I53 ± 38, 8	I25 ± 44, 3
Plus de 80	I6	82 ± 9, 2	I55 ± 4I, I	I27 ± 36, 9

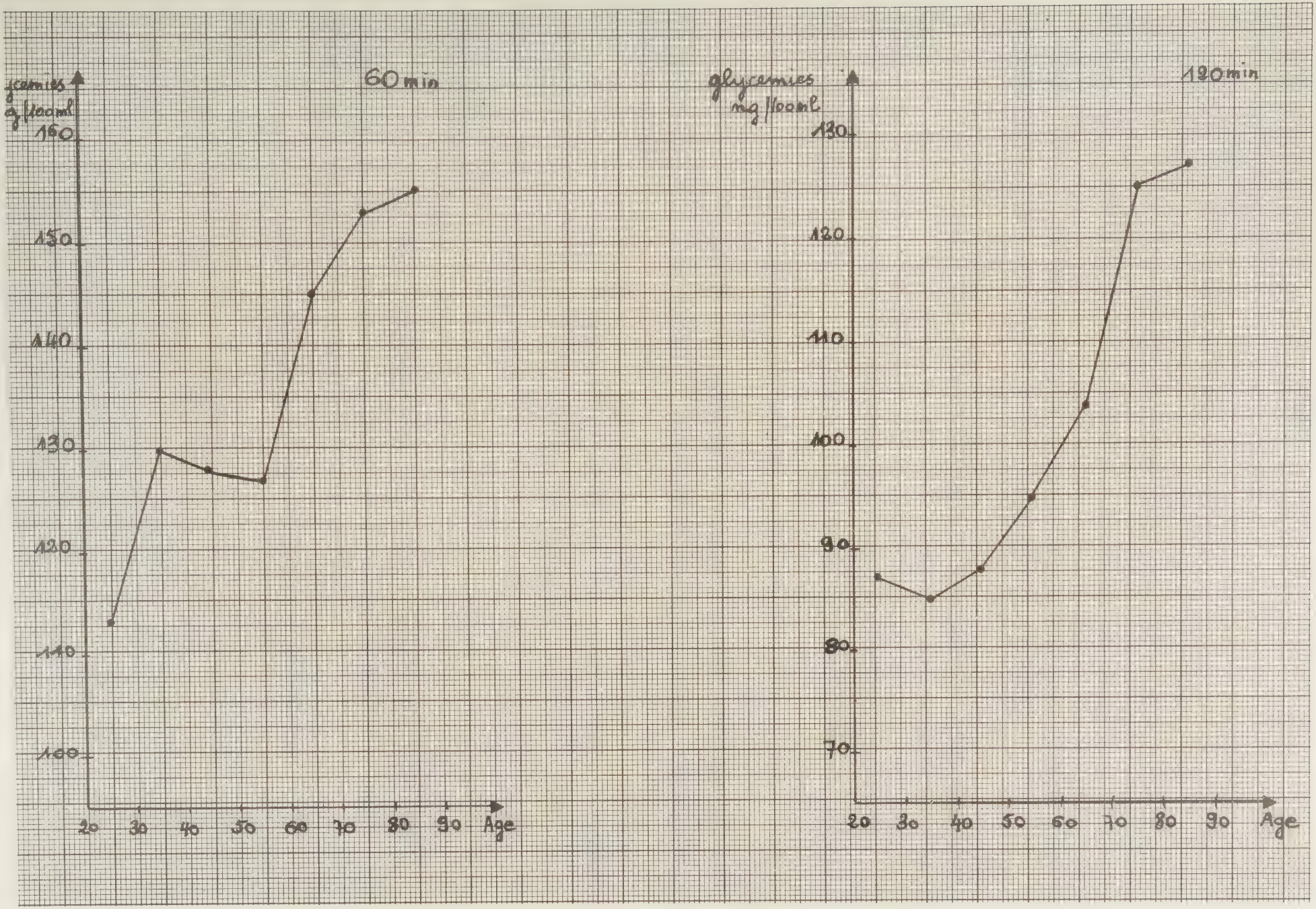


Tableau n° 6 - Courbes des moyennes de la glycémie 60 et 120 minutes après la prise du glucose, selon l'âge (mg/100 ml)

De même au temps 30'.

Au temps 60', la valeur de la glycémie croît de façon significative avec l'âge du sujet (p est inférieur à 0,01).

Au temps 120', la valeur de la glycémie croît de façon hautement significative avec l'âge du sujet (p est inférieur à 0,001).

Au temps 180', la glycémie ne varie plus de façon significative.

Etant donné ces résultats, nous avons calculé la déviation standard des moyennes de la glycémie aux temps 0, 60' et 120' par décennie.

Nous les rapportons sur le tableau N° 5 bis.

Nous devons toutefois remarquer que cette déviation standard est anormalement élevée du fait du petit nombre de sujets étudiés dans chaque tranche d'âge.

Sur le tableau N° 6, nous reproduisons sous forme de courbe les résultats des moyennes de la glycémie aux temps 60' et 120' selon l'âge du sujet.

REMARQUE :

Nous constatons chez les sujets très âgés un retour à des chiffres plus bas pour les temps 0, 15' et 30' mais les valeurs restent plus élevées pour les chiffres aux temps 60', 120' et 180'.

Nous évoquerons ce problème dans la discussion.

IV - DISCUSSION

Comme nous l'avons déjà fait remarquer plus haut, les études de la courbe d'H.G.P. par voie orale donnent des résultats extrêmement variables selon les auteurs. Il n'y a pas lieu de s'en étonner car trois raisons essentielles que nous envisagerons successivement, expliquent la diversité des réponses.

1 - Le principe même de l'épreuve, c'est-à-dire les facteurs physiologiques réglant l'absorption, la captation, la répartition et l'utilisation du glucose.

2 - La réalisation de l'épreuve.

3 - L'intervention de facteurs de variabilité et ce qui nous intéresse plus particulièrement, le rôle de l'âge.

A - LES PRINCIPES DE L'EPREUVE :

Qu'étudie l'H.G.P. ?

Lorsque l'on administre une charge en glucose à l'organisme, on obtient une hyperglycémie progressive et prolongée entraînant une augmentation de l'insuline circulante et résultant de plusieurs phénomènes.

1 - Absorption intestinale :

Il existe un temps de latence plus ou moins long entre l'ingestion du glucose et le moment où l'absorption intestinale est optima.

La vitesse d'absorption est fonction de nombreux facteurs qui furent étudiés in vivo ou in vitro, en particulier :

- De la durée du jeûne préalable.

- De la présence d'autres sucres : glucose et galactose s'inhibent in vitro (CORI) et il en est de même pour le glucose et les acides aminés.

- De la concentration de la solution :

Le glucose comme le galactose est un sucre à absorption active. Ils ont des taux d'absorption maxima pour des concentrations basses.

- L'absorption peut être modifiée par certains produits tels que la Phloridzine ou l'Iodacétate.

- Importance de la température : en fait, la température ne modifie l'absorption des sucres in vitro que si elle est très élevée ou très basse.

- Rôle du pH qui s'élève progressivement, de 6 à 8, du duodénum à l'iléon.

- Influence de l'ion sodium : en l'absence d'ions sodium, l'absorption active des sucres in vitro est radicalement stoppée.

Le rôle de l'ion sodium sur l'absorption des sucres est comparable à son action sur l'absorption de l'eau.

- Rôle des hormones : l'étude a été faite indirectement sur l'étude de l'absorption de l'eau.

. Après progestérone et oestradiol, l'absorption d'eau augmente de 20 % ; elle diminue de 25 % après ovariectomie.

. Adrénaline : pas d'action.

. Insuline : augmente l'absorption.

- Rôle du système nerveux para-sympathique.

- Nécessité d'une énergie suffisante pour l'absorption avec tout le rôle des réactions enzymatiques.

La presque totalité du glucose est absorbée par la muqueuse de l'intestin grêle, le lieu d'élection étant le duodénum et le jéjunum.

2 - Traversée hépatique dont le rôle est bien connu depuis les expériences classiques de Claude BERNARD.

La glycémie dans la veine porte au cours d'une H.G.P. est de 2 g 10/1 environ.

La glycémie dans une veine du pli du coude est de 1 g 30/1 au même moment, soit 0,80 g/l de différence.

Le foie retient donc le glucose :

- En diminuant la glycogénolyse, il ne peut retenir que 0,20 à 0,30 g/l maximum.

- En accroissant la glycogenogénèse, il retient les 0,50 g restant.

Mais le stockage du glycogène n'est pas sans limite : le plafond atteint, le glucose sera transformé en graisse, dans le foie, le tissu adipeux.

Dans l'H.G.P. par voie orale, pendant la période de latence d'absorption, l'augmentation progressive de la concentration glycémique de la veine porte provoque immédiatement une diminution débit glucosé hépatique.

Ultérieurement, pour un taux de concentration glycémique plus élevé, le débit glucosé hépatique s'annule et la glycogenopexie augmente.

Le stockage hépatique est alors maxima.

3 - Diffusion dans le liquide extra-cellulaire. Les 0, 30 g de glucose qui sont débités chaque minute au niveau de la veine sus hépatique sont régis par deux facteurs.

- La diffusion du glucose dans le volume qui lui est imparti, c'est à dire volume peu différent de l'espace extra-cellulaire.

Cette diffusion est très rapide puisqu'elle est régie par les lois de la diffusion des liquides.

- La consommation cellulaire du glucose.

4 - Utilisation périphérique du glucose :

C'est pour une imprégnation insulinique donnée la pénétration dans la cellule d'une quantité relativement variable de glucose.

Ce glucose est brûlé très rapidement ou stocké sous forme de glycogène.

Dans les conditions de Métabolisme de Base, la quantité de glucose utilisée par les cellules est différente du débit de glucose hépatique (300 mg/mn).

Quand l'insulinémie est normale, la pénétration cellulaire du glucose est proportionnelle à la concentration glycémique.

5 - Rôle de l'insuline :

La réponse insulinique est immédiate et se produit avant même que la glycémie ne s'élève.

En effet :

1) Le passage du bol alimentaire dans le duodénum (réflexe sympathique ou sécrétion de "quelque chose") provoque la sécrétion instantanée d'une petite quantité d'insuline et également d'ailleurs de glucagon.

2) L'élévation de la glycémie provoque en outre une sécrétion proportionnelle d'insuline (du moins chez un sujet ayant un pancréas normal).

Cette sécrétion d'insuline est proportionnelle à la hauteur de la flèche, à l'exception précisément des sujets commençant un diabète sucré insulinodépendant authentique où l'hyperglycémie ne s'accompagne d'aucune augmentation de l'insulinémie, le moignon langerhansien restant étant déjà à ce moment sollicité au maximum.

Cette hormone agit essentiellement en favorisant la pénétration intra-cellulaire du glucose ; plus particulièrement, elle en favorise la stockage hépatique par ce même mécanisme.

a) Une phase de transport à travers la membrane à l'aide d'un transporteur.

b) Une phase plus ou moins longue où le glucose est sous sa forme libre dans la cellule.

c) Une phase de phosphorylation en présence d'ATP et d'hexokinase.

En conséquence, les lois de pénétration du glucose sont les suivantes :

. En présence d'une dose normale d'insuline, le transport du glucose à travers la membrane cellulaire n'est pas un facteur limitant dans la pénétration du glucose en dehors des cas où la concentration est particulièrement basse ou élevée.

. Quand la concentration glycémique est élevée et que l'insuline circulante augmente comme dans le cas de l'H.G.P. per os, la phase de transport à travers la membrane est accélérée, et dans ces conditions, c'est la phosphorylation qui devient un facteur limitant pour des concentrations glycémiques très élevées.

Dans l'H.G.P. per os, l'augmentation prolongée de la glycémie amène une sécrétion d'insuline supplémentaire qui ramène la glycémie à son chiffre de base et même inférieure.

6 - Mise en jeu de mécanismes régulateurs centraux :

La régulation glycémique est sous la dépendance de deux centres régulateurs hypothalamiques ou de deux types de cellules dans un même centre (LESTRADET (50).

Quand ces centres ne reçoivent pas par voie artérielle une quantité de substrat énergétique satisfaisante, ils envoient par voie humorale vers l'hypophyse des messagers protidiques, les "Releasing Factors (R.F.)"

Sous leur influence, l'hypophyse lance dans la circulation deux hormones, l'ACTH et l'hormone de mobilisation des graisses ou lipotrophine (L.T. ou L.M.H.).

Aussi seront libérés des tissus de réserve, des acides aminés, du glycérol, des acides gras qui sont finalement dirigés vers le foie qui les transforme en glucose.

Lorsque le taux de la glycémie devient suffisant, les cellules cérébrales ayant un apport énergétique satisfaisant, cessent d'envoyer des R.F. vers l'hypophyse.

Au cours de l'épreuve d'H.G.P. per os, on assiste à une mise en jeu immédiate de la freination des R.F. et de la libération des éléments de réserve d'où le ralentissement de la néoglycogénèse hépatique.

7 - Conclusion

Ainsi donc, la courbe d'H.G.P. n'est que la résultante, à un moment donné, de cette multitude de facteurs.

L'analyse de la courbe permet de distinguer trois segments :

- une partie ascendante
- une partie descendante
- Et, le plus souvent, une sous-dénivellation.

a) La partie initiale ascendante dépend essentiellement de la rapidité du transit gastrique et de la vitesse d'absorption intestinale.

STAUB (78) constate déjà que l'administration d'opium entraîne une diminution de la flèche d'hyperglycémie.

HALE-WHITE et PAYNE (28) en 1926, injectent le glucose par sonde directement dans le duodénum et constatent que l'hyperglycémie marque un plateau et non une simple flèche.

Ce sont donc la vitesse du transit gastrique et la qualité de l'absorption intestinale qui conditionnent en partie la hauteur de la flèche.

b) La partie descendante de la courbe est d'interprétation plus controversée :

L'augmentation du taux du glucose dans le sang stimule instantanément la sécrétion de l'insuline au moment de son passage dans le duodénum.

BEST et TAYLOR (5) avancent comme preuve d'une stimulation de la sécrétion insulinique au cours de l'épreuve, le fait que l'injection de petites quantités de glucose dans l'artère afférente du pancréas greffée au cou de chiens dépancréatés, ou dans l'artère pancréatique de chats décérébrés, entraîne une baisse rapide de la glycémie alors que chez les premiers, la réponse ne se produit pas lorsque l'injection est faite dans la veine porte.

Toutefois, en 1926, SOSKIN et Coll. (77) expérimentant sur des chiens dépancréatés et recevant une perfusion à dose constante d'insuline et de glucose, concluent qu'une sécrétion supplémentaire d'insuline n'est pas essentielle à l'obtention d'une courbe d'hyperglycémie normale. Celle-ci ne se produit pas par contre en cas d'hépatectomie. Les auteurs concluent que le débit hépatique du glucose qui, jusque là, concourrait à maintenir la glycémie, diminue au cours de l'épreuve et constitue donc un élément essentiel dans la régulation de la glycémie, plus important en tout cas que la riposte insulinique, cette dernière accélérant toutefois le retour à la glycémie de base.

Mais d'autres substances que le glucose sont capables de stimuler la sécrétion d'insuline. (Les corps cétoniques, les acides gras, les acides aminés, la leucine, l'arginine surtout).

YALOW et BERSON (92) réalisent des H.G.P. par voie orale chez des gens normaux et trouvent qu'une grande augmentation du taux de l'insuline circulante accompagne souvent de relativement petites augmentations du taux de la glycémie. Ceci ne serait pas observé si la seule stimulation des îlots était l'augmentation de la glycémie.

En résumé, la physiologie de la courbe est sous la dépendance du foie, des tissus périphériques et également de la réponse insulinique provoquée par l'hyperglycémie elle-même.

- D'une part, le freinage partiel de la néoglycogénèse hépatique.

- D'autre part, reprise périphérique du glucose excédentaire par les cellules hépatiques et musculaires sous forme de glycogène et surtout par les tissus graisseux sous forme de triglycérides.

Ce dernier phénomène étant, du moins chez le sujet normal, extrêmement actif et puissant.

Cette reprise périphérique du glucose serait fonction de l'insulinémie de base.

- Il s'y ajoute enfin une sécrétion supplémentaire d'insuline qui accélère le processus de reprise périphérique.

c) Enfin, la sous-dénivellation est liée à la persistance de la reprise périphérique active, alors que l'apport digestif a cessé et que le ralentissement ou l'arrêt de la sécrétion hépatique du glucose se prolonge.

La durée et la profondeur de cette sous-dénivellation va donc surtout dépendre de la relance de la néoglycogénèse hépatique, elle-même conditionnée par la sensibilité à l'hypoglycémie du centre régulateur hypothalamique et de son relai hypophysaire, une sécrétion d'insuline importante ne faisant bien entendu qu'amplifier ce phénomène.

B - LA REALISATION DE L'EPREUVE :

1) La dose de glucose ingérée

Certains auteurs admettent que la dose de glucose ingérée n'a pas d'incidence sur la hauteur de la flèche mais sur la durée de l'épreuve.

STAUB (78) et TRAUGOTT (83) obtiennent avec des doses réduites de glucose, 40 g, 20 g et même 10 g, des réactions hyperglycémiques notables.

Seule la durée et non l'intensité de l'hyperglycémie est proportionnelle à la dose ingérée.

BOULIN (8), HALE-WHITE et PAYNE (28), MOSENTHAL (59) confirment cette opinion.

Cependant, WEST (88) pense que les résultats sont touchés de façon significative par la dose de glucose ingérée. Il étudie l'effet de la dose ingérée sur 53 sujets de 26 à 81 ans à la deuxième heure.

Il administre 0,8/kg de poids de glucose une première fois et 0,16/kg de poids une deuxième fois.

Ces doses, bien que différentes, ne dépassent pas la limite des doses utilisées pour le test d'H.G.P. standard.

La moyenne du taux de la glycémie à la deuxième heure après la charge la plus élevée est supérieure de 21 mg % à celle obtenue après la plus petite. En dépit du fait que certaines réponses sont supérieures après les petites doses, les résultats, dans leur ensemble, sont très significativement supérieurs après les doses plus fortes (p inférieur à 0,001).

Chez 32 de ces sujets, la glycémie est dosée à la première heure. La moyenne des résultats après la dose la plus forte est de 20 mg % plus élevée que celle obtenue avec les petites doses.

Chez ces mêmes 32 sujets, la valeur de la deuxième heure est de 25 mg % supérieure avec les doses plus élevées. Ainsi, des doses supérieures entraînent une glycémie légèrement plus élevée à la deuxième heure qu'à la première heure, mais cette petite différence n'est pas statistiquement significative.

D'après CORI, l'absorption intestinale du glucose et du galactose se fait à un taux maxima pour des concentrations très basses : c'est-à-dire que la concentration de glucose ingérée jouera donc un rôle sur la partie ascendante de la courbe.

Par ailleurs, la dose de glucose ingérée jouant un rôle dans la durée de l'épreuve, les temps de prélèvement demeurent intéressants à considérer.

2) Temps de prélèvement

Ils sont extrêmement variables selon les auteurs :

- Certains s'attachent uniquement aux résultats de la première heure : National Health Survey (65).

- D'autres à la première et à la deuxième heure : POTE (66) CONN et FAJANS (22) et JOSLIN (40).

- D'autres attachent plus d'importance au chiffre de la deuxième heure qui doit :

. Rejoindre le chiffre de base : RAMBERT (68), DEROT (17).

. Ou être inférieur à 120 mg : JUSTIN-BESANCON (41).

- Enfin, certains s'attachent également au chiffre de la troisième heure : RICKETTS (72).

3) La technique de prélèvement :

Le dosage sur le sang capillaire donne des résultats supérieurs à celui effec effectué sur le sang veineux.

a) JOSLIN (40) ajoute aux critères de normalité pour le sang veineux 30 mg %.

b) HECHT et Coll. (32) ont simultanément prélevé du sang capillaire et veineux chez 29 sujets au cours d'épreuves d'H.G.P.

- Ils montrent que sur un total de 139 prélèvements couplés, la glycémie capillaire est 126 fois plus élevée que la glycémie veineuse.

- Ces différences s'étagent de 11 mg % à 96 mg % de plus value dans le sang capillaire.

- Cette différence est peu importante pour les chiffres de base (glycémie à jeun).

- L'hyperglycémie est, en général, plus élevée et plus durable dans le sang capillaire que dans le sang veineux et l'on ne doit pas chez le sujet non diabétique, attendre un retour au taux de base de la glycémie capillaire avant trois heures.

c) A.M. BILLAUD (6), dans sa thèse, démontre la différence des résultats obtenus chez un enfant de 8 ans selon que le prélèvement sanguin soit capillaire ou veineux. Les dosages ont été effectués pour chaque échantillon selon 2 méthodes différentes, en double exemplaire pour chaque technique.

- Sang veineux : (g/l)			
			Moyenne
Somogyi-Nelson	0,65	0,69	0,670
Hagedorn	0,85	0,78	0,815

- Sang capillaire :			
			Moyenne
Somogyi-Nelson	0,72	0,80	0,760
Hagedorn	0,92	0,85	0,885
- Plasma artériel :			
			Moyenne
Somogyi-Nelson	0,95	1,02	0,985
Hagedorn	1,05	1,03	1,04

4) La technique de dosage :

Parmi les microméthodes utilisées, pour doser la glycémie, les plus employées étaient celles de HAGEDORN et JENSEN (volumétrie) et celles de FOLIN (calorimétrie).

Il s'agit, en réalité, de corps réducteurs totaux.

Bien que le glucose y intervienne pour la plus grande partie, la tendance a été de s'approcher le plus possible du glucose vrai.

Le premier effort fut accompli avec les techniques type SOMOGYI-NELSON où l'on cherche à éliminer le maximum de substances réductrices non glucidiques. Mais le véritable but n'a été obtenu qu'avec les méthodes utilisant le glucose oxydase.

a) Corps réducteurs totaux.

Méthode de HAGEDORN et JENSEN : microdosage volumétrique.

Principe : le pouvoir réducteur du glucose transforme le ferricyanure en ferrocyanure.

Méthode de FOLIN WU : microdosage photométrique.

Principe : on apprécie le pouvoir réducteur du glucose vis-à-vis d'un réactif cuivrique. (réactif de Folin).

b) Méthode de SOMPGYI-NELSON : microdosage photométrique.

Après élimination de nombreux corps réducteurs non glucidiques par le réactif de SOMOGYI, on dose les sucres réducteurs par la méthode précédente (réactif de Nelson cuivreux).

c) Méthode autoanalyseur technicon :

La méthode repose sur la réduction du ferricyanure de potassium par le glucose (méthode d'Hoffman).

Elle n'est pas spécifique du glucose, mais, dans le cas de dosage de ce corps dans le sang, les risques d'interférence sont minimes.

d) Photométrie du glucose vrai (glucose oxydase).

La méthode repose sur une réaction enzymatique couplée.

La glucose oxydase oxyde le glucose en gluconolactone qui, en présence de l'eau, se transforme en acide gluconique et en H_2O_2.

D'autre part, une féroxydase décompose H_2O_2 et oxyde un donneur d'hydrogène qui passe d'une forme réduite coloriée à une forme oxydée coloriée.

La glucose oxydase n'agissant que sur le glucose, cette méthode dose spécifiquement le glucose.

Résultats normaux :

Les méthodes dosant les corps réducteurs totaux : Hagedorn ; Folin Wu ; Beaudouin : N = 0,90 à 1,10 g/litre.

Les méthodes dosant les sucres réducteurs totaux : Somogyi-Nelson ; Auto Analyseur Technicon ; et surtout la méthode dosant le glucose vrai à la glucose oxydase donnent des nombres inférieurs aux précédents : de 0,10 à 0,30 g/litre, soit 0,60 à 0,90 g/litre.

5) Par ailleurs, avec une même technique, les résultats peuvent différer d'un Laboratoire à l'autre :

L'US National Health Survey (61) rapporte l'expérience suivante : 272 spécimens sont dosés par la même méthode dans deux laboratoires différents. La moyenne des glycémies était de 117 mg % dans l'un et 109,2 mg % dans l'autre. Dans chaque laboratoire, les dosages ont été effectués à 2 reprises par 2 techniciens différents. La différence des taux pour les 2 techniciens dans chaque laboratoire était de 5 mg %.

C -INTERVENTION DE DIVERS FACTEURS DE VARIABILITE :

Les facteurs susceptibles de modifier la courbe sont multiples ; nous rappelerons pour commencer ceux cités par JOSLIN (40).

1) Régime alimentaire (du point de vue qualitatif)

" Comme nous l'avons déjà signalé, celui-ci peut considérablement modifier l'allure de la courbe, à tel point qu'il est possible d'obtenir une réponse de type diabétique, de sujets normaux soumis à un régime pauvre en Hydrates de Carbones et riche en graisses... A l'inverse, si l'on administre jour après jour des doses de glucose à des animaux ou à des sujets normaux, la réponse à l'épreuve devient de plus en plus plate et, si l'épreuve est répétée plusieurs fois de suite un même jour, les flèches d'hyperglycémies obtenues sont de moins en moins hautes.

Chez le lapin, il est possible de produire une hypoglycémie sévère avec convulsions par cette méthode". (JOSLIN (40)).

2) Maladies infectieuses

"Un simple coryza même non fébrile modifie la tolérance du glucose des diabétiques et même des non diabétiques. On comprend qu'aucune valeur ne peut être attachée au résultat de l'H.G.P. si l'on n'a pas éliminé formellement toute atteinte infectieuse si minime soit-elle chez le patient". (JOSLIN(40)).

3) L'insuline

"L'administration d'insuline s'étant montrée, chez le sujet normal et chez l'animal, susceptible de diminuer temporairement la tolérance au glucose, l'épreuve d'H.G.P. ne devra jamais être pratiquée à titre diagnostique chez un sujet ayant reçu de l'insuline depuis moins de trois jours". (JOSLIN (40)).

4) Activité physique

"BLOTNER (7) a comparé les réponses à l'H.G.P. données par un groupe de sujets, enfants et adultes, normaux, à celles fournies par un groupe témoin de 70 adultes et 16 enfants, non diabétiques mais alités depuis 1 mois à 13 ans.

L'auteur a montré que la tolérance au glucose était diminuée chez ces derniers. Elle reprit une valeur normale chez certains d'entre eux, lors de la reprise de l'activité". (JOSLIN (40)).

BUHR (10) étudie les reprises de l'H.G.P. chez 22 malades alités de 7 semaines à 5 ans. Il démontre que chez ces personnes non diabétiques, une longue période d'inactivité entraîne une diminution de la tolérance au glucose : Après 3 mois d'alitement, on assiste à un retard de l'assimilation du glucose.

Mais il suffit d'une activité minime comme celle de s'asseoir dans son lit pour que la courbe soit peu modifiée par l'inactivité.

Selon cet auteur, il n'y a donc pas d'erreurs possibles très graves liées à l'intervention de ce facteur.

5) Maladies et états morbides autres que le diabète

"D'autres affections que le diabète entraînent une hyperglycémie ou une diminution de la tolérance au glucose. Citons entre autres l'hypertension artérielle, les néphrites, la grossesse, l'hyper ou l'hypothyroïdie, les affections hypophysaires surrénales et hépatiques, les fractures.

La glycémie peut être également élevée au cours des ramollissements cérébraux, pneumonies, typhoïdes, tuberculoses fébriles, certains cancers et de la rectocolite hémorragique". (JOSLIN (40)).

Il en est de même au cours de l'infarctus du myocarde.

6) Effets de la nicotine

"LUNDBERG et THYSELIUS-LUNDBERG (53) ont montré par des dosages effectués de minute en minute que le taux de glycémie s'élève brusquement dès les premières bouffées de tabac pour atteindre une valeur de 50 % supérieure au taux de base et s'y maintenir le temps de fumer, de façon habituelle, deux cigarettes.

Le retour à la normale s'effectue habituellement en moins d'1/2 heure.

Chez les diabétiques, l'effet hyperglycémiant est encore plus marqué que chez les sujets normaux, surtout chez les malades glycosuriques et cétosuriques. Cet effet est attribué à l'action stimulante de la nicotine sur les surrénales". (JOSLIN (40)).

D'autres facteurs que ceux cités par JOSLIN (40) peuvent influencer la tolérance aux glucides.

7) Influence de l'Adrénaline

L'Adrénaline, en effet, arrête complètement la sécrétion de l'insuline par les cellules beta aussi longtemps que la sécrétion se poursuit en quantité suffisante.

C'est peut-être ainsi que joue la nicotine.

Mais cela mérite d'être pris en considération, puisque

Les émotions

Le calcul mental

Les piqûres elles-mêmes

Le jeûne (avec une hypoglycémie capable de susciter une riposte R.F.).

peuvent modifier la sécrétion de l'Adrénaline.

8) Influence de la posture du sujet

Une étude très intéressante a été faite par LEWIS et DHIA SAID (cité par A.M. BILLAUD).

De jeunes hommes volontaires reçurent per os du glucose à la dose de 1 g/kg en même temps que 500 mg d'un sel de caféine et 2 g de résine carbocrylique supportant de "l'Azure A".

La glycémie veineuse, le volume urinaire et l'élimination rénale de "l'Azure A " furent mesurées avant le test, puis toutes les heures pendant trois heures.

Chez chaque sujet, le test fut pratiqué à deux reprises à une semaine d'intervalle, l'un en position debout, l'autre en position assise. Au cours de ce dernier, les patients ne pouvaient se lever que le temps nécessaire aux mictions. Ils ne devaient se livrer à aucun exercice lors de l'épreuve pratiquée debout.

Les résultats furent analysés statistiquement et seules furent considérées comme significatives les différences supérieures à deux déviations standard.

Les auteurs constatèrent une variation individuelleconsidérable, tant dans le chiffre de base que dans celui atteint après l'ingestion de glucose. Chez deux sujets seulement, aucune élévation significative de la glycémie ne put être notée.

Moyenne des résultats :

Posture	A jeun	1 heure	2 heure	3 heure
Assis	92 $\pm$ 3	124 $\pm$ 7	81 $\pm$ 5	86 $\pm$ 4
Debout	94 $\pm$ 4	103 $\pm$ 4	87 $\pm$ 7	89 $\pm$ 4
Différence	+ 2 $\pm$ 5	- 21 $\pm$ 8	+ 6 $\pm$ 9	+ 2 $\pm$ 6

Ils constatent que chez 8 sujets sur 10, la glycémie s'élève beaucoup plus haut, lors de la position assise que lors de la station debout. L'un d'entre eux, ayant des antécédents familiaux de diabète, voit sa glucémie augmenter de 40 mg lorsqu'il est assis, alors qu'elle reste stable en position debout.

Si, au lieu des résultats individuels, on considère la moyenne calculée sur les 10 patients, on constate qu'il n'y a pas de différence significative dans les taux de base. Mais, à la 60ème minute, la glycémie moyenne s'élève de 92 à 124 en position assise et de 94 à 103 en station debout. La différence, 21 mg, est statistiquement significative. Aux 2ème et 3ème heures, la différence s'inverse mais sa valeur est statistiquement nulle.

Il est peu vraisemblable qu'une augmentation de l'utilisation du glucose soit responsable du fait que la glycémie à la 1ère heure soit plus basse en position debout qu'en position assise, puisque l'on constate le phénomène inverse aux 2ème et 3ème heures.

Il nous semble y avoir deux explications possibles :

- Soit un retard d'évacuation gastrique en position debout.

- Soit des modifications, dans cette position, des conditions circulatoires au niveau du tube gastrique avec diminution concomitante de l'absorption du glucose.

NISSEL (62), de son côté, a étudié la courbe d'H.G.P. chez des sujets soumis à cette épreuve à deux reprises, une fois en position debout, une fois en décubitus latéral droit. Dans l'ensemble, la flèche est plus haute et l'hyperglycémie plus prolongée lorsque l'épreuve est pratiquée en décubitus latéral droit.

9) Influence du mode d'alimentation

GWINUP, BYRON et Coll. (cité par A.M. BILLAUD) rapportent les

résultats d'une expérimentation portant non pas sur la quantité d'aliments ingérés dans les jours précédant l'épreuve mais sur le rythme et l'importance des repas.

4 sujets hospitalisés furent mis à un régime renfermant 38 % d'Hydrates de Carbone, 17 % de protéines et 45 % de graisses. L'apport calorique global fut ajusté de façon à maintenir le poids stationnaire.

Au cours d'une première période de 14 jours, l'alimentation fut répartie en trois repas quotidiens.

Au cours des deux semaines suivantes, le même régime fut absorbé en dix repas quotidiens semblables, à raison d'un toutes les deux heures.

Enfin, au cours d'une troisième période, de deux semaines, la ration fut administrée en 1 seul repas par jour.

Le test standard de tolérance au glucose fut pratiqué à la fin de chaque période après 14 heures de jeûne pour éliminer l'effet STAUB : Si l'on fait, au moment où la glycémie devient infra normale après l'H.G.P. per os, une deuxième injection de glucose, identique à la première. On obtient une élévation de la glycémie plus faible.

Les auteurs constatèrent ainsi une amélioration importante et significative de la tolérance au glucose.

La glycémie moyenne une heure après l'absorption de glucose fut de :

- 199 mg % après la période des repas uniques et massifs.
- 179 mg % après la période des 3 repas quotidiens.
- 152 mg % après les deux semaines de 10 repas par jour.

Les auteurs concluent :

"Selon les critères de CONN et FAJANS (22), deux des sujets classés non diabétiques après les deux semaines aux repas multiples, devenaient diabétiques après les deux semaines du repas unique".

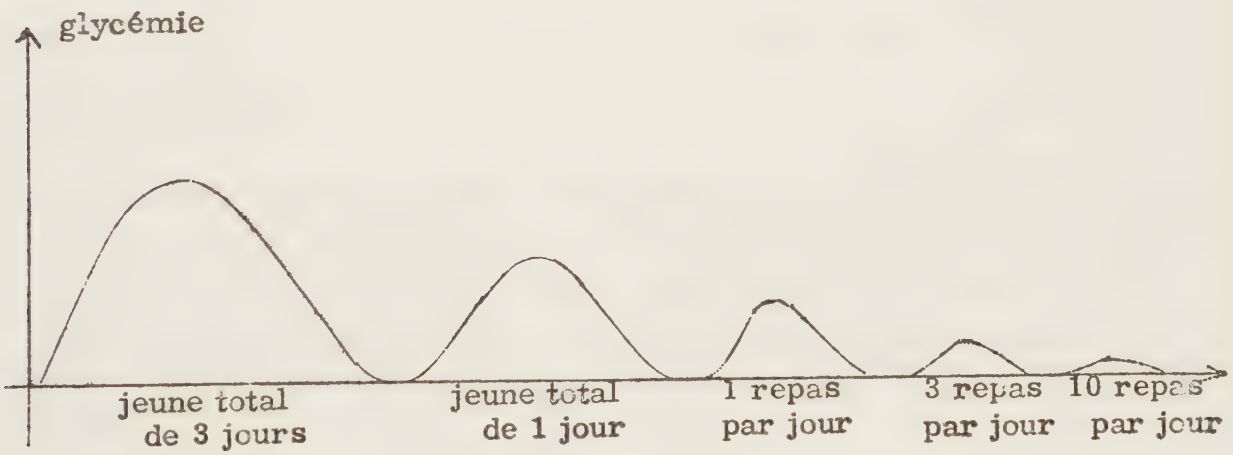
Il faut rapprocher de ces expériences le phénomène du "Hunger Diabete".

C'est-à-dire que l'apparition de courbes d'hyperglycémies très anormales induites par un jeûne prolongé.

L'expérience rapportée ici n'est que la forme moins marquée de ce jeûne prolongé préventif :

- plus les repas sont fractionnés, plus la réponse hyperglycémique est faible.

- si le jeûne préventif est important, la réponse hyperglycémique est très importante.



10 - Rôle de l'heure à laquelle les prélèvements sont effectués

L'enquête de US National Health Survey (61) étudie le rôle de ces deux facteurs sur la courbe d'H.G.P. per os.

L'étude est faite sur un groupe de 24 prisonniers à qui on donne une charge de glucose dans différentes conditions, sur une période de 16 semaines.

1- Ils remarquent qu'une charge de glucose de 50 g entraîne une élévation glycémique plus élevée si elle est donnée après le repas du midi que si on l'administre après le repas du matin.

2 - Ils remarquent également que les résultats du test effectué dans certaines conditions varient d'un moment à l'autre, même s'il est effectué avec la plus grande rigueur et dans les mêmes conditions :

- Les personnes qui prennent les 50 g de glucose, deux à trois ou trois à quatre heures après le repas du matin, ont des taux de glycémie plus élevés après la prise que les personnes qui prennent la même dose de glucose une ou deux heures après le même repas.

- Aucun effet semblable n'est obtenu après le repas de midi ou le repas du soir.

- Le taux de glucose sanguin, après la prise du sucre, varie avec le moment de la journée. Les taux sont plus élevés après le repas de midi qu'après le repas du matin ou du soir.

Nous rapprocherons cette étude des travaux récents sur les rythmes biologiques circadiens : il a été aussi montré que la sécrétion cortico-surrénale (dont on connaît le rôle dans le métabolisme glucidique (Cf 11) passait par un minimum au milieu de la nuit et par un maximum dans la matinée (SIDI et GHATA (70)).

11) Rôle de la Cortisone

La cortisone a des effets multiples et sous cet angle contraires :

- Diminution de l'entrée du glucose dans les cellules périphériques mais simultanément hypersécrétion d'insuline qui compense l'effet primitif sur la membrane cellulaire.

- Néoglycogénèse fortement accrue et par conséquent, non freinage de la néoglycogénèse lors de l'apport externe du glucose.

Ceci conduit à des modifications plus ou moins importantes de la courbe mais, en général, il se produit une prolongation de la courbe et la suppression de la sous-dénivellation.

On conçoit :

- Que des aggressions variées puissent modifier la courbe.

- Que l'adjonction de Cortisone pour "sensibiliser" l'épreuve comme CONN et d'autres l'ont proposé, ne fait qu'ajouter un facteur supplémentaire très difficilement analysable et ne fait que compliquer un peu plus une épreuve déjà suffisamment complexe.

Cette épreuve sous Cortisone n'a aucun intérêt réel.

12) Rôle du lieu où l'on pratique l'épreuve et de la race du sujet

WEST (91) a étudié l'épreuve d'H.G.P. dans d'autres pays tels que :

- Le Pakistan : il relève des valeurs plus basses à la deuxième heure après la prise de glucose.

- La Norvège : les résultats sont comparables à ceux trouvés aux U.S.A. (JORDE (38)).

- Les Indiens CHEROKEES ont des résultats différents à la première heure.

Il faudra donc tenir compte également de la race et du pays dans lequel les études sont effectuées pour comparer les résultats.

13) Variabilité de la réponse d'un même sujet, reproductibilité de l'épreuve

- HECHT, WEISENFELD et GOLDNER (32) chez plusieurs sujets bien portants ou cancéreux, ont rejeté à des intervalles variant de 6 à 342 jours, les épreuves d'H.G.P. par voie orale (Cf tableau n° 7).

alades	Age	Sexe	Diagnostic	Régime	Intervalle entre 2 tests (J;)	A jeun	30'	60'	90'	120'	180'
M.B.	50	F	Normal	Normal	0	100	167	177	-	131	119
					89	72	158	169	-	158	115
B.H.	72	M	K. Prost.	id°	0	103	183	232	214	217	176
					103	95	165	147	181	195	211
J.B.	80	F	K. sein	id°	0	78	105	125	159	145	146
					10	81	130	154	168	175	156
					170	74	114	121	98	137	129
					342	81	129	129	157	151	121
R.E.	82	F	K. sein	id°	0	92	150	210	236	256	206
					91	91	156	211	260	309	246
R.G.	51	F	K. sein	id°	0	90	134	137	152	141	157
					7	77	144	156	140	133	167
					27	80	133	155	161	177	159
					21	91	150	145	151	153	-
Y.H.	75	F	K.sein	id°	0	81	128	168	172	167	193
					14	82	128	179	170	177	176
					48	71	143	169	149	182	169

Tableau n° 7 - Résultats obtenus par HECHT (32) (en mg/100 ml).

Ainsi, un même sujet ne donne pas une réponse stéréotypée à l'épreuve.

- LESTRADET (cité par A.M. BILLAUD) a pratiqué plusieurs épreuves chez un même sujet entre les âges de 15 à 29 ans, en raison de l'inquiétude de sa mère dont un oncle était mort d'un diabète sucré (Cf tableau n° 8).

Dates	A jeun	30'	60'	105'	165'	
1 - VI - 1949	106	127	136	125	104	Technique de Baudouin
10 - V - 1950	100	112	186	133	99	
5 - X - 1950	84	148	114	102	83	
14 - IV - 1951	113	132	158	179	210	
26 - IV - 1951	110	140	175	133	127	
7 - VII - 1951	109	147	177	106	95	Prélèvement veineux
27 - XII - 1951	114	133	163	121	106	
9 - VII - 1952	110	128	140	109	95	
21 - XI - 1957	100	138	130	101	92	
				120'	180'	
25 - VI - 1963	62	112	100	62	50	Technique Nelson-Somogyi Prél.capillaire

Tableau n° 8 - Résultats obtenus chez un même sujet entre 15 et 29 ans.

- WEST (88) étudie la reproductibilité de l'épreuve chez 39 patients normaux, de 1 à 3 jours après le test initial (taux de la glycémie 1 heure après la prise de 50 g de glucose).

La différence entre les deux épreuves s'étalaient pour un même sujet entre 0 et 50 mg % avec une moyenne de 18 mg %.

Chez un autre groupe de 46 sujets, il refait la même expérience avec 75 g de glucose administrés per os : la différence moyenne entre les résultats est de 18 mg % également.

Chez 24 de ces sujets, il étudie le taux de la première heure à deux reprises : la variation moyenne entre les deux épreuves pour un même sujet est de 26 mg %.

Il refait la même expérience en étudiant les taux de la deuxième heure chez 50 sujets : il donne à deux reprises une dose de glucose de 1 g/kg de poids et la variation entre les résultats est en moyenne de 22 mg %. La variation à la première heure est de 18 mg %.

Il existe donc dans les 3 cas (3 façons différentes de pratiquer le test de tolérance au glucose), une variation intra-individuelle considérable et le degré de variation ne varie pas de façon significative avec les différentes doses ou les différents groupes de sujets.

Dans tous les groupes, les variations de la glycémie à la deuxième heure s'étalant de 20 à 40 mg % étaient habituelles, des différences supérieures à 40 mg % étaient moins fréquentes mais non rares.

- MAC DONALD, FISHER et BURNHAM (54) étudient la reproductibilité de l'épreuve chez 334 hommes non diabétiques, en pratiquant six tests identiques sur une période de un an.

Les taux moyens restent stables dans l'ensemble mais les taux individuels varient considérablement : "Sur les 334 tests répétés 6 fois en un an, seul 6 fois les résultats sont restés identiques.

Cependant, une étude plus approfondie semble montrer que la variabilité est plus grande chez les sujets dont les résultats se situaient au voisinage des taux considérés comme anormaux. C'est ce point qui complique fortement le

dépistage du diabète. Le médecin qui veut diagnostiquer précocement un diabète ne peut, si le test est variable, dans le diabète précoce, rejeter ou affirmer le diagnostic sur un seul résultat."

- Bien entendu, tous les auteurs ne sont pas d'accord

- JUSTIN-BESANCON (41) rapporte le travail de JOHN (37) portant sur 1500 sujets adultes. Il retrouve des courbes identiques pour un même délai de 5 ans.

- Ces résultats sont confirmés par HALE-WHITE et PAYNE (28).

- Une récente statistique américaine portant sur 188 sujets tend à prouver la fidélité de l'épreuve :

Après un premier test de surcharge glucosée, les sujets ont été répartis en trois groupes en fonction de leur réponse

87 étaient considérés comme normaux.

25 étaient considérés comme diabétiques.

76 étaient rangés dans un groupe intermédiaire.

Cinq à dix ans plus tard, l'épreuve fut répétée chez les mêmes sujets.

74 % des sujets normaux l'étaient restés ; 1 % était devenu diabétique ; 25 % étaient passés dans le groupe intermédiaire.

Parmi les diabétiques de la première épreuve, 88 % le restaient ; 12 % rejoignaient la limite supérieure du groupe intermédiaire.

Enfin, parmi les 76 sujets du groupe intermédiaire, 20 % étaient devenus "diabétiques" ; 55 % restaient dans le groupe intermédiaire et 25 % étaient redevenus normaux, selon la définition théorique et arbitraire des auteurs.

Les 20 % des sujets devenus "diabétiques" ayant une courbe qui dépasse la limite assignée, mais n'étant pas le moins du monde malades...

D - LE ROLE DE L'AGE

1 - Le facteur intervient-il vraiment ?

Dans notre étude personnelle, nous avons trouvé que l'âge faisait varier de façon significative la réponse à l'H.G.P. aux temps 60' et 120'.

Ces résultats confirment l'opinion de nombreux auteurs comme nous l'avons déjà dit. (Cf. étude des résultats publiés

Cette diminution de la tolérance aux glucides chez les sujets âgés survient en dehors de tout état pathologique. S'il fallait considérer comme diabétiques toutes les réponses anormales (selon les critères de DEROT (17) : flèche supérieure à 60 mg à partir de la glycémie de base), nous serions arrivés aux chiffres effarants de 16,6 à 43,7 % de réponses anormales selon les différentes décennies :

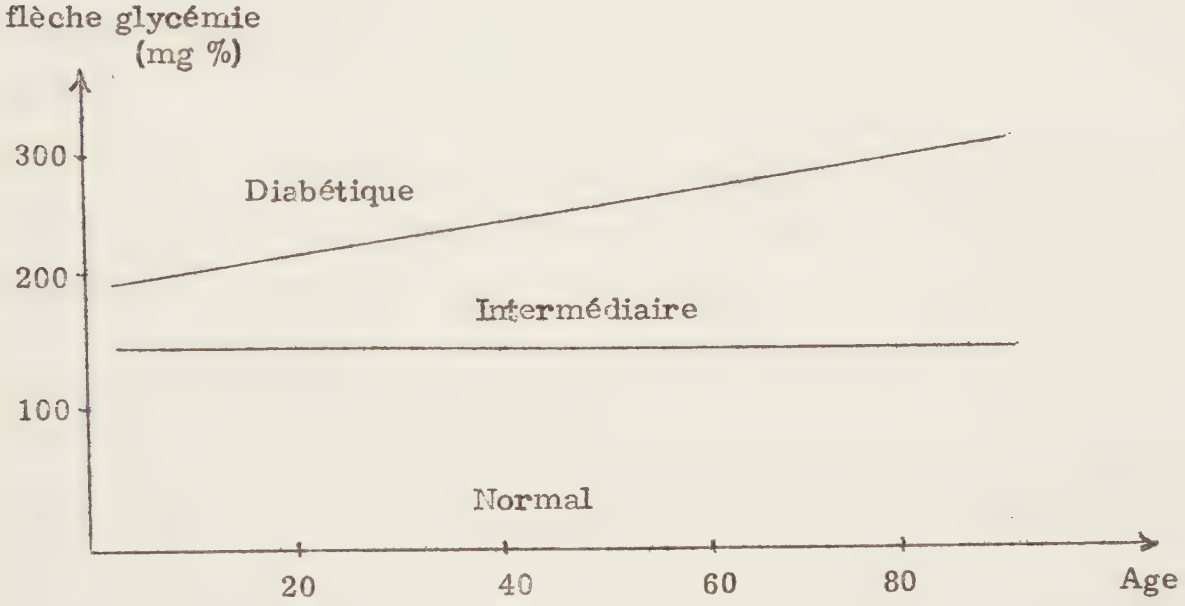
de 20 à 29 ans : 18,7 % de réponses anormales
de 30 à 39 ans : 33 % de réponses anormales
de 40 à 49 ans : 16,6 % de réponses anormales
de 50 à 59 ans : 25 % de réponses anormales
de 60 à 69 ans : 33 % de réponses anormales
de 70 à 79 ans : 43,7 % de réponses anormales
de 80 et plus : 43,7 % de réponses anormales.

Nous rappelerons que STREETEN (81) trouve 77 % de courbes anormales après 70 ans.

SPENCE (80) : 60 %
MARSCHALL (57): 53 %
BRANDT (9) : 75 %
GOTTFRIED(27) : 100 %...

Selon HAYNER (31), il paraît indispensable de considérer une catégorie de résultats comme indéterminée ou limite.

Cette zône intermédiaire ne peut être fixe et doit être d'autant plus large que le sujet est âgé.



Le rôle de l'âge nous paraît être évident : nous envisagerons le cas particulier des gens très âgés puis le mécanisme du rôle de l'âge.

2 - Cas particulier des sujets très âgés

Nous avons remarqué, dans plusieurs publications, que les résultats de l'épreuve d'H.G.P. tendaient vers des valeurs plus basses chez les sujets très âgés.

Ainsi :

- PORTER ET LANGLEY (67) (Cf tableau n° 2) trouvent des chiffres maxima dans les décennies 50 à 59 ans
60 à 69 ans

Entre 70 et 79 ans, les chiffres sont inférieurs mais cependant restent élevés par rapport aux valeurs trouvées chez les sujets de moins de 50 ans.

- HAYNER (31) (Cf tableau n° 4) trouve des résultats maxima à la première heure chez les sujets âgés de 40 à 60 ans. Après 60 ans, les chiffres trouvés sont inférieurs mais restent plus élevés que chez les sujets jeunes.

- Personnellement, nous avons constaté cet effet seulement pour les temps 0, 15' et 30'. Nous n'avons pas trouvé d'explications à ce phénomène mais nous pensons qu'il mérite d'être signalé.

3 - Mécanisme du rôle de l'âge

Si l'âge joue un rôle dans le diminution de la tolérance aux glucides, tous les auteurs ne sont pas du même avis, pour expliquer ce phénomène :

Nous allons donc examiner les principales théories expliquant le rôle de l'âge dans la diminution de la tolérance aux glucides.

1) Baisse de l'insulinopoïèse :

S. MARIGO et E. FERRERO (56) étudient sur 176 sujets sains de plus de 60 ans, en comparaison avec 86 sujets sains âgés de moins de 40 ans, le test de l'H.G.P. par voie intra-veineuse et le taux d'I.L.A. dans le sérum.

Ils observent chez ces sujets âgés une diminution de la tolérance au glucose et une diminution de l'I.L.A.

Ils concluent à la possibilité d'une chute de l'insulinopoïèse et à une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline.

Mais ceci est assez schématique.

Pour certains, il n'y a pas de chute de la sécrétion insulinémique avec l'âge. C'est ainsi que METZ et Coll. (58) étudient chez 18 vieillards normaux âgés de 76 à 87 ans une H.G.P. classique per os, les F.F.A. (free fatty acids) et l'insulinémie par la méthode radio-immunologique.

Ils obtiennent deux groupes de réponses :

5 normales dites euglycémiques

13 anormales dites dysglycémiques en fonction des critères un peu plus stricts que ceux de CONN et FAJANS (22).

Chez les euglycémiques, l'insulinémie atteint un pic à la 60ème minute, tandis qu'elle ne fait qu'augmenter tout au long de l'épreuve des dysglycémiques.

Pour METZ et Coll. (58), l'élévation de l'insulinémie sous l'influence du glucose et le taux toujours plus élevé des F.F.A. chez les dysglycémiques semblent démontrer qu'il ne s'agit pas chez eux d'une sénescence des îlots de LANGERHANS toujours capables de sécréter l'insuline.

JORPES et Coll. (39) étudient la quantité d'insuline contenue dans le pancréas humain ; FELDMANN (23) et d'autres auteurs étudient le pancréas du sujet âgé. Tous ont remarqué le contraste qui existe entre la fréquence de la dégénérescence amyloïde des îlots de LANGERHANS observée chez des sujets morts à un âge avancé et la quantité normale d'insuline extraite de ces pancréas.

Le problème de l'activité fonctionnelle de la glande endocrine et d'une activité anti-insulinique n'est pas encore résolu.

Pour les autres glandes endocrines, telles que la corticosurrénale, on note une diminution de 30 % de son activité entre 25 et 70 ans. Mais

cette réduction paraît être directement proportionnelle à la réduction de la masse musculaire et serait plus un phénomène d'adaptation qu'un phénomène d'involution de la glande.

En ce qui concerne l'hypophyse, bien qu'il y ait un déclin de la sécrétion des gonadostimulines, il n'y a pas de modification de la sécrétion de S.T.H. : Selon DAUGHADAY (14) l'octogénaire sécrète une quantité d'hormones de croissance égale à celle d'un enfant en croissance rapide.

HODJE (33) explique ce phénomène comme une preuve que le S.T.H. a une action sur le métabolisme protéique indispensable à la survie.

Ces faits concernant les autres glandes endocrines feraient présumer que l'appareil insulinopoïétique ne subirait pas de processus de dégénerescence de grande importance ; la quantité de S.T.H. normale sécrétée par l'hypophyse du vieillard fait présumer que l'insulinopoïese est normale chez le vieillard si l'on pense que le S.T.H. a une action insulinotrope et qu'il existe une étroite corrélation entre l'activité sécrétoire de l'hypophyse et les variations du taux glycémique.

2) Retard à la libération de l'insuline

On peut également penser que si il y a une quantité normale d'insuline dans le pancréas du vieillard, la libération de l'hormone est insuffisante non pas quantitativement mais dans sa vitesse de sécrétion :

La cellule beta posséderait un système glyco-récepteur. Chez le vieillard, il existerait un obstacle à la diffusion du glucose dans la cellule ou une altération de ce système récepteur qui provoquerait un retard d'excrétion insulinique ou une excrétion d'insuline non adaptée quantitativement, malgré la présence d'une quantité normale d'hormone à l'intérieur de la glande.

La dégénérescence amyloïde observée par SCHWARTZ (73) dans 95 % des pancréas des sujets âgés peut être rendue responsable de la diminution de la circulation et de la perméabilité des cellules insuliniques.

3) Présence d'un antagoniste de l'insuline

SREETEN (81) relève un taux élevé de l'insuline Like Activity chez les sujets âgés et il avance l'hypothèse que l'hyper-insulinisme pourrait être le reflet de l'existence d'un antagoniste de l'hormone insulinique, soit actif à l'échelon cellulaire, soit circulant.

Mais WELSH et Coll. (87) ne sont pas de cet avis :

Ils ont étudié in vivo la capacité d'inhibition insulinique du plasma chez des sujets diabétiques et non diabétiques et n'ont pas relevé de différences.

4) Un facteur souvent invoqué pour expliquer la diminution de la tolérance aux glucides est la modification de la répartition de l'eau chez le vieillard.

On note chez le vieillard une diminution relative de l'eau totale et de l'eau intra-cellulaire : l'eau extra-cellulaire demeure inchangée par rapport au poids, mais se trouve augmentée proportionnellement à l'eau totale.

Cette différence de répartition du liquide est due au phénomène même de la vieillesse qui entraîne l'atrophie cellulaire, la diminution du nombre des cellules s'accompagnant d'une diminution du volume cytoplasmique total (BERTOLINI et Coll. (4)).

Au microscope électronique, ANDREW (1) constate chez des sujets de plus de 65 ans une réduction du volume cellulaire de 25 % par rapport au volume dellulaire d'un sujet de 35 ans.

Ce phénomène peut très bien créer une difficulté à l'assimilation cellulaire du glucose qui se trouverait "dispersé" davantage que chez le sujet jeune, dans un liquide extra-cellulaire surabondant.

. SILVERSTONE et Coll. (76) ne sont pas de cet avis : ils nient que la répartition différente du liquide dans les compartiments extra et intra-cellulaires puisse avoir une telle influence.

. En effet, selon SHOCK (74), la réduction de l'espace intra-cellulaire à l'état sénile est de 18 % , alors que la réduction de la tolérance au glucose est de 42 % et la diminution de la sensibilité à l'insuline est de 61 %.

Ces auteurs concluent qu'il est difficile d'attribuer toutes les modifications observées seulement à la diminution du protoplasme fonctionnel et ils attribuent la diminution de la tolérance au glucose à un déclin graduel et général des activités métaboliques.

5) Une cause de l'altération de la courbe de la tolérance aux glucides chez les gens âgés pourrait résider en un défaut de diffusion du glucose circulant dans les tissus, conséquence de la modification de la perméabilité capillaire chez le vieillard.

Contre cette hypothèse, HECHT et Coll. (32) ont étudié la différence artérioveineuse en glucose chez le vieillard et chez le jeune et n'ont pas trouvé de différence dans le groupe des vieillards.

6) Pour LESTRADET (50), une athérosclérose généralisée semble être la cause de l'hyperglycémie des sujets âgés, tant que l'hypertension artérielle, fréquente dans ces cas, maintient un débit local suffisant, la glycémie reste aux alentours de 1 g %.

Mais si la T.A. s'élève, le débit sanguin diminuant, il se produit une diminution d'apport glucidique généralisée qui provoque au niveau des centres régulateurs une riposte, d'où une élévation du taux de la glycémie chez ces sujets.

Ces chiffres plus élevés doivent être considérés comme le témoignage d'une adaptation nécessaire au bon fonctionnement énergétique de la cellule. Cette glycémie doit donc être respectée.

7) Les modifications séniles de la fonction hépatique ont été aussi invoquées pour expliquer la diminution de la tolérance aux glucides.

La pauvreté en glycogène du foie sénile est en faveur d'un défaut de la synthèse en glycogène.

Contre cette hypothèse d'une origine hépatique de la baisse de la tolérance aux Hydrates de Carbone chez le vieillard, s'élèvent SCHNEEBERG et FIRESTONE (72) : Ils montrent que la courbe d'H.G.P. est modifiée de la même façon chez les sujets ayant une fonction hépatique normale que chez les sujets ayant une insuffisance hépatique.

Par ailleurs, GIORDANO et BANCHIERI (25) relèvent une utilisation normale du fructose chez le vieillard, sucre presque exclusivement métabolisé par le foie.

SILVERSTONE et Coll. (76), eux-aussi, retiennent comme peu probable qu'une déficience hépatique puisse être à l'origine de la diminution de la tolérance au glucose et, pour eux, la diminution du glycogène hépatique peut être rapportée à une carence en insuline.

8) Un important facteur d'altération de la tolérance aux glucides chez le vieillard est certainement constitué par une diminution de l'activité physique

Rappelons le travail de BLOTNER (7) qui note une altération de la tolérance aux Hydrates de Carbone chez des sujets alités depuis plusieurs semaines, contredit d'ailleurs par le travail de BUHR (11) (Cf chapitre IV, paragraphe C,4).

MOSENTHAL et BARRY (59) avancent l'hypothèse que l'inactivité peut être une des causes de la modification de la tolérance au glucose du vieillard.

SCHNEEBERG et FIRESTONE (72) reconnaissent l'hypothèse mais ne fournissent pas de preuve.

BRANDT (9), à propos du test au cortisone-glucose, distingue la classe des sujets ambulatoires et hospitalisés et relève une grande proportion de courbes anormales chez les seconds.

L'hypothèse a sa base expérimentale dans le fait que la contraction musculaire libère un facteur humoral à activité hypoglycémiante :

- Expériences in vitro sur le diaphragme du rat

- Expériences de GOLDSTEIN (26) : Deux chiens sont mis en circulation croisée ; le chien donneur fait un travail musculaire et le chien receveur fait une hypoglycémie.

GOLDSTEIN (26) en tire l'hypothèse que la contraction musculaire libérerait une substance humorale semblable à l'insuline, plus labile, capable de favoriser le passage de la membrane au glucose seulement au niveau de la cellule musculaire.

9) Enfin, il faut tenir compte des modifications enzymatiques chez le vieillard, modifications qui contribuent aux manifestations de la sénilité.

Par exemple :

- Il existe une diminution de l'activité tyrosinasique des mélanocytes du bulbe du cheveu.

- Les phosphatases acides diminuent avec l'âge, les alcalines augmentent. (BERTOLINI (4)).

On a noté depuis longtemps les modifications de structure de la cellule à l'état sénile et particulièrement les modifications morphologiques des mitochondries (LANSING (45)).

La conséquence de ces modifications enzymatiques est la diminution des processus oxydatifs : BERTOLINI (4) note que la modification du métabolisme oxydatif global est concomitante d'un déclin de la "situation ionique cellulaire" : particulièrement, des ions importants du métabolisme comme le Magnésium, le Phosphore, le Manganèse, le Chrome, le Potassium, pouvant influencer la rapidité des réactions enzymatiques qui intéressent la phosphorylation et la transphosphorylation du glucose et la synthèse du glycogène.

TELFET (82) montre que, dans le diabète du sujet âgé, il existe une diminution de 25 % du Potassium tissulaire.

LEVINE et Coll. (54) ont normalisé la tolérance au glucose chez un pourcentage notable de sujets âgés par un traitement par un sel de chrome...

DOBRANSKI (15) étudie sur des rats âgés de 36 à 106 jours, le temps moyen nécessaire à la captation du glucose par le tissu adipeux épididymaire et péri-rénal isolé, sous l'effet de l'insuline cristallisée. L'effet de l'insuline décroît avec l'âge du rat. Ce phénomène peut être rapporté à une diminution du potentiel électrique de la membrane cellulaire chez les gens âgés.

Ainsi donc les hypothèses sont nombreuses et variées.

Il est peu probable qu'aucune n'est fausse, sans qu'aucune ne soit la seule véritable explication.

L'âge intervient-il vraiment oui ou non ?

A vrai dire, la constatation d'une diminution de la tolérance au glucose avec l'âge est pratiquement unanimement reconnue.

E - CAS PARTICULIERS DES COURBES PLATES

Nous avons remarqué, dans notre étude, 18 courbes plates, soit 16,8 % (indiquées par un astérique sur les tableaux pages

Nous avons défini comme courbes plates toutes celles dont la flèche est faible, c'est-à-dire s'élevant à une valeur inférieure à la moyenne moins deux déviations standard.

Comment convient-il d'interpréter ces courbes plates ?

Elles sont réparties en nombre à peu près égal selon les tranches d'âge et ne semblent avoir aucun rapport avec l'augmentation de l'âge du sujet.

Par ailleurs, nos épreuves ayant toutes été pratiquées sur des sujets normaux, un déficit de l'absorption intestinale ne peut être retenu comme l'explication de ce phénomène.

S'agit-il d'une riposte excessive langerhansienne ?

HALES (29) montre un parallélisme étroit entre la montée de la glycémie et celle de l'insulinémie au cours de l'H.G.P. Ceci vient à l'encontre d'une telle hypothèse.

PICKENS (65) étudiant l'épreuve d'H.G.P. per os chez 200 enfants sains âgés de 1 à 13 ans, trouve 21 courbes plates, soit 15 % avec des valeurs inférieures à 110 mg % maxima et dont 14 étaient inférieures à 100 mg %.

Les enfants étudiés conservaient une certaine activité physique pendant l'épreuve.

Il compare ces résultats à d'autres expériences faites sur des enfants au repos strict pendant l'épreuve chez qui on retrouve des chiffres plus élevés que les siens.

Il en conclue que le repos diminue la courbe de tolérance aux glucides et explique ainsi le pourcentage élevé des courbes plates dans son étude.

Cependant, LESTRADET, DESCHAMPS et BILLAUD (51) évoquent également le problème des courbes plates dans leur étude statistique portant sur 300 enfants sains qui restent au repos strict pendant toute l'épreuve, de même que nos sujets soumis au test d'H.G.P. per os.

Ils en concluent qu'il est important de souligner le fait que, "pas plus qu'une courbe d'hyperglycémie provoquée plate n'est le témoin d'une forte riposte insulinique, une courbe dont la glycémie de base est normale, mais qui s'élève et se prolonge, ne peut prétendre mettre en évidence un déficit potentiel de la réaction langerhansienne qui est, bien au contraire, le plus souvent considérable."

V - CONCLUSION

La nécessité de codifier de façon rigoureuse l'épreuve d'H.G.P. tant en ce qui concerne le protocole expérimental que l'interprétation des résultats, nous paraît indispensable.

Nous avons vu que, loin de refléter uniquement la valeur de la fonction pancréatique, l'épreuve d'H.G.P. fait intervenir de façon complexe les processus de régulation mis en oeuvre : transit stomacal, absorption intestinale qui conditionnent la flèche d'H.G.P., freinage de la néoglycogénèse hépatique, reprise périphérique du glucose par le tissu musculaire et surtout le tissu graisseux, reprise active du foie, sécrétion réactionnelle d'insuline, mise en jeu des centres régulateurs centraux.

D'autre part,le régime, le mode de vie antérieur, l'âge du patient, son état vasculaire, la position du sujet pendant l'épreuve, la quantité de glucose administrée, la fréquence des repas, vont modifier notablement les résultats; en ajoutant que les différentes techniques utilisées donnent des chiffres qui diffèrent pour le même échantillon de sang, on comprendra que l'on ne peut établir sans en élargir les limites des normes rigoureuses pour les résultats de l'épreuve.

On se doit d'établir les limites physiologiques des variations autour d'une moyenne, comme c'est pratiquement toujours le cas lorsque l'on aborde n'importe quelle mesuration.

C'est pourquoi un comité d'experts sur le diabète réunis à Genève par l'O M S en I964 (63) souligne que l'on manque de renseignements épidémiologiques valables sur la tolérance glucidique dans des populations de race et de culture différentes et invite à fournir des données statistiquement utilisables et, pour cela, établies sur des échantillons de population choisis au hasard

En effet, la méthode statistique paraît être la plus logique:

1) Un seul chiffre correspondant à la moyenne arithmétique établie sur différents résultats est, à lui seul, sans signification et ne peut se passer du calcul de l'écart type ou déviation standard à condition que la dispersion des résultats autour de la moyenne se passe à peu près selon une courbe de Gauss.

2) Si l'on choisit comme résultat la moyenne plus ou moins une déviation standard, on ne couvre que 68 % de l'échantillon étudié La moyenne plus ou moins deux déviations standard couvre 95,4 %. La moyenne plus ou moins trois déviations standard couvre 99,7 % de l'échantillon

Aussi, il nous paraît logique de ne considérer comme pathologiques que les résultats situés au-delà du chiffre de la deuxième déviation standard

En effet, en choisissant deux déviations standard de part et d'autre de la moyenne, on couvre 95,4 % de la population : c'est à dire que si nous considérons comme anormales les courbes situées au-delà de la moyenne plus deux déviations standard, nous obtenons un pourcentage de 2,3 % de courbes pathologiques dans une population donnée, ce qui diffère peu de la réalité.

Ainsi, par exemple, en tenant compte de nos résultats personnels,nous considèrerons comme physiologiques les courbes dont les valeurs aux temps 60 et 120' seront comprises pour les limites supérieures entre les chiffres suivants :

	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80 ans et plus
60' M	1,13	1,30	1,28	1,26	1,45	1,53	1,55
60' M+2DS	1,65	2,10	1,98	1,56	2,23	2,31	2,37
120' M	0,87	0,85	0,88	0,95	1,04	1,25	1,27
120' M+2DS	1,37	1,32	1,15	1,22	1,58	2,13	2,01

H.G.P. par voie orale. Moyenne des résultats par tranche d'âge aux temps 60' et 120' et deuxième déviation standard (Résultats en g/l).

Ainsi, une courbe sera nettement pathologique lorsque tous ses points y compris la glycémie de base, se situeront au-dessus de la zône des chiffres acceptables. Par contre, si le chiffre de base est situé dans une zône normale, un seul point ou deux points se situant en dehors de la limite extrême, qu'il s'agisse de chiffres absolus ou relatifs, une analyse des facteurs de variations s'impose avant de porter le diagnostic de prédiabète ou de diabète biologique.

Vu, le Président de Thèse

Professeur A. DOMART

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDREW W.

Senile changes in pancreas of wistar institute rats and of man with special regard to the similarity of locule and cavity formation.
Amer. J. Anat. : 74, 97, 1944.

2 - AZERAD E. LUBETZSKI J. et KREIS H.

Quelques réflexions sur le prédiabète.
Pr. Med. : 72, 2195, 1964.

3 - BAUDOUIN A.

Etude sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale.
Thèse Paris 1908. (citée par A.M. BILLAUD).

4 - BERTOLINI A.M.

Modifications of cellular enzymatic system in the aging of organism.
Gerontologia : 9, 113, 1964, (citée par MARIGO).

5 - BEST CH., TAYLOR

Physiological basis of medical practice.
Williams et Wilkins 5th Ed. p. 578. Baltimore 1950. (citée par A.M. BILLAUD).

6 - BILLAUD A.M.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Interprétation et limites physiologiques chez l'enfant apparemment normal.
Thèse Paris 1964. (ronéotypée).

7 - BLOTNER H.

Effect of prolonged inactivity on tolerance of sugar.
Arch. Int. Med. : 75, 39, 1945.

8 - BOULIN R.

Traitement du diabète sucré.
Bibliothèque de thérapeutique médicale. Doin Editeur 1956.

9 - BRANDT R.L.

Decreased carbohydrate tolerance in elderly patients.
Geriatrics : 15, 315, 1960 (cité par STREETEN).

10 - BUHR R.A.

On the influence of long term continuous body inactivity on the blood sugar curve after oral glucose loading.
Helv. Med. Acta : 30, 156, 1963.

11 - CAMERINI - DAVALOS R., MARBLE A.

Developpement of methodes for the early detection of prediabetes.
4th Congress Fed. Int. Diab. Genève 1961.

12 - CHESROW E.J.

The glucose tolerance test of aged.
J. Geront. : 3, 66, 1948 (cité par STREETEN).

13 - CHIMENES H.

L'intolérance au glucose du vieillard. Diabète, maladie ou stigmate de vieillissement.
Rev. Franç. End. Clin. Nut. et Mét. : VII, 336, 1966.

14 - DAUGHADAY W.H.

The adenohypophysis.
In Williams R.H. : Text Book of Endocrinology. Semders Philadelphia 1962 (cité par MARIGO).

15 - DOBRANSKI T.

Age effect on insulin action in rat adipose tissu.
Diabetes : 16, 430, 1966.

16 - DEGREMONT A.

Exploration de l'absorption intestinale du glucose par comparaison dans l'hyperglycémie provoquée par voie buccale et par voie veineuse. Résultats chez les sujets normaux.
Thèse Paris 1963. (Ronéotypée).

17 - DEROT M.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée par administration de glucose.
Diabète et Maladies de la Nutrition.
Collection médico-chirurgicale. Flammarion Paris 1957, p. 123.

18 - DEROT M., KALLAL Z. et DOUSSET A.

Classification des états prédiabétiques.
Le Diabète : II, 34, 1963.

19 - DOUSSET A.

Test de tolérance au glucose.
Gaz. Méd. de France : I, VII, 1960.

20 - DOUSSET A.

Exploration fonctionnelle dynamique du pancréas endocrine.
Gaz. Méd. France : 2, V, 1961.

21 - ESCHWEGE E.

La glycémie.
Bulletin de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale: 22, 264, 1967.

22 - FAJAN S., CONN J.W.

Prediabetic conditions and early detection of diabetes.
4ème congrès Fed. Int. Diab. Genève 1961.

23 - FELDMAN M.

The pancreas in the aged. An autopsy study.
Geriatrics : 10, 373, 1955 (cité par MARIGO).

24 - FRETHEM A.A.

Relation of fasting blood glucose level to oral glucose tolerance curve.
Proc. Mayo Clin. : 38, 110, 1963.

25 - GIORDANO G., BANCHIERI G.C.

Considerazioni su taluni aspetti del metabolismo-glucidico nella vecchiaia.
Arch. Maragliano : 18, 127, 1962. (cité par MARIGO).

26 - GOLDSTEIN H.S.

Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercice.
Amer. J. Physiol. : 200, 67, 1961 (cité par MARIGO).

27 - GOTTFRIED S.P.

Carbohydrate metabolism in healthy old men and women of 70 years of age.
Amer. J. Med. Sci. : 242, 475, 1961 (cité par STREETEN).

28 - HALE-WHITE R. et PAYNE W.W.

The dextrose tolerance curve in health.
Quart. J. Med. : 19, 393, 1926 (cité par HAYNER).

29 - HALES C.N.

Plasma insulin in diabetes.
Ciba Foundation : n° 15, 1964.
J. et A. CHURCHILL Ltd - London 1 vol. (cité par LESTRADET)

30 - HAMMAN L. et HIRSCHMAN I.

Studies on blood sugar.
Arch. Int. Med. : 20, 761, 1917 (cité par HAYNER).

31 - HAYNER S.N., KJELSBERG M.O., EPSTEIN F.H. et FRANCIS T.

Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh Michigan. Effects of age, sex and tests conditions on one-hour glucose tolerance in adults.
Diabetes : 14, 413, 1965.

32 - HECHT A., WEISENFELD S. et GOLDNER M.G.

Factors influencing oral glucose tolerance. Experiences with chronical patients.
Metabolism Clin. and Exp. : X, 712, 1961.

33 - HODGE T.

Aging as seen by endocrinologist.
Geriatrics : 18, 181, 1963 (cité par MARIGO)

34 - JACKSON W.P.U.

Diagnosis of prediabetes.
4ème Congrès Fed. Int. Diab. Genève 1961. Médecine et Hygiène 1 vol.

35 - JACOBSEN

Biochem. Zeitschr. : 56, 471, 1913 (cité par LAMBOT).

36 - JANNEY et ISAACSON :

J.A.M.A. : 70, 1131, 1918 (cité par A.M. BILLAUD).

37 - JOHN

Endocrinology : 18, 75, 1934. (cité par JOSLIN).

38 - JORDE R.

The diabetes survey in Bergen Norway 1956.
Norwegian university. Press. 1962 (cité par WEST).

39 - JORPES E. et RASTGELDI S.

Insulin content of human pancreas.
Acta. Physiol. Scand. : 29, 163, 1953. (cité par MARIGO)

40 - JOSLIN E.P., ROOT H.F., WHITE P. et MARBLE A.

Treatment of diabetes Mellitus.
Tenth Ed. Lea and Febiger. Philadelphia 1959.

41 - JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., ETIENNE J.P. et CREMER G.

Test de tolérance au glucose et troubles glycorégulateurs chez les artériels.
Sem. Hôp. Paris : 36, 2356, 1960.

42 - KRALL L., et BUTLER T.

Detection of preclinical diabetes ; a 14 years study of abnormal glucose tolerance in a normal population.
4ème congrès de la Fed. Int. Diab. Genève 1961.

43 - LABBE M., LABBE H. et NEPVEUX F.

Glycémie et hyperglycémie expérimentales chez les sujets normaux.
C.R. Soc. Biol. : 85, 387, 1921. Pres. Méd. : VI, 7, 1922 (cité par A.M. BILLAUD).

44 - LAMBOT M.

Sur les épreuves d'hyperglycémie provoquée.
Thèse Paris 1948, n° 331. Imprimerie Foulon.

45 - LANSING A.J.

Cellular aging.
J. Geront. : 7, 589, 1962 (Cité par MARIGO).

46 - LENNOX

Jour. Clin. Invest. : IV, 331, 1927 (cité par JOSLIN).

47 - LESTRADET H.

Du dépistage et de la prévention du diabète sucré.
Bul. d'Information de l'A.J.D. : I, 4, 1963.

48 - LESTRADET H.

Réflexions sur la fréquence du diabète sucré et sa prophylaxie.
Pres. Méd. : 71, 461, 1963.

49 - LESTRADET H., CLASS I., LABRAM C. et BILLAUD L.

L'hyperglycémie provoquée par voie buccale. Signification, interprétation et limites physiologiques chez l'enfant apparemment normal.
Pres. Méd. : 71, 2497, 1963.

50 - LESTRADET H.

La régulation de la glycémie.
Pres. Méd. : 73, 189, 1965.

51 - LESTRADET H., DESCHAMPS I. et BILLAUD L.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans.
Arch. Franç. Ped. : 24, 801, 1967.

52 - LEVINE R., DOISY R.J. et STREETEN D.H.

Effect of trivalent chromium on glucose tolerance in elderly human subjects.
Diabetes : 15, 339, 1966.

53 - LUNDBERG, THYSELIUS-LUNDBERG

Acta Medica Scand. suppl. 38, 1, 1931 (cité par JOSLIN)

54 - MAC DONALD G.M., FISHER G.F. et BURNHAM C.

Reproductibility of the oral glucose tolerance test.
Diabetes : 14, 473, 1965.

55 - MAC INTYRE N., HOLDSWORTH C.D. et TURNER D.S.

New interpretation of glucose tolerance.
Lancet : 2, 20, 1964.

56 - MARIGO S. et FERRERO E.

Osservazioni sopra alcuni aspetti del metabolismo glucido nell' eta' senile.
Acta Diab. Latina. : 3, 511, 1966.

57 - MARSHALL F.W.

Sugar content in the blood in elderly people.
Quart. J. Med. : 24, 257, 1930-1931.

58 - METZ R., SURMACZYNSKA B., BERGER S. et SOBEL G.

Glucose tolerance, plasma insulin and free fatty acids in elderly subjects.
Ann. Int. Med. : 64, 1042, 1966.

59 - MOSENTHAL H.O. et BARRY E.

Criteria for the interpretation of normal glucose tolerance test.
Ann. Int. Med. : 33, 1175, 1950 (cité par HAYNER).

60 - MYERS et MAC LEAN

Am. J. Clin. Path. : V, 299, 1935. (cité par A.M. BILLAUD).

61 - National center for health Statistics. Glucose tolerance of adults.

United States 1960 - 1962. Vital and Health Statistic P.H.S. Pub N° 1000, series II, N° 2. Public Health Service. Washington D.C. May 64.

62 - NISSEL

Acta Medica Scand.
VI, 445, 1957 (cité par BILLAUD).

63 - O.M.S. Rapport technique n° 310

Le diabète sucré
O.M.S. Genève 1965.

64 - PICKENS J.M., CHASE T.P. and JACKSON R.L.

Diabetes mellitus in identical twin children including values for glucose tolerance test for healthy children.
Diabetes : II, 383, 1962.

65 - PICKENS J.M., BURKEHILDER J. et WOMECK W.

Oral glucose tolerance test in normal children.
Diabetes : 16, II, 1967.

66 - POTE W.W. et POUCHER R.L.

Comparative results of three tests for diabetes in normal persons.
Diabetes : II. Suppl. 132, 1963.

67 - PORTER E. et LANGLEY G.J.

Studies on blood sugar.
Lancet : 2, 947, 1926 (cité par JOSLIN).

68 - RAMBERT P.

Prédiabète et prévention du diabète.
4ème congrès de la FID. Genève 1961.

69 - RATHERY F.

Les états diabétiques.
Jour. Méd. Français : 25, 269, 1936.

70 - REINBERG A., GHATA J. et SIDI E.

Les variations circadiennes de l'activité corticosurrénalienne et le paroxysme nocturne de l'asthme.
Ann. Endocrinol. : 24, 452, 1963.

71 - RICKETTS H.T., RICHARD M.D., CHERRY A. et KIRSTEIN L.

Biochemical studies of prediabetes.
Diabetes : 15, 880, 1966.

72 - SCHNEEBERG N.G. et FIRESTONE I.

The effect of age on the intraveinous glucose tolerance test.
J. Geront. : 7, 54, 1952 (cité par MARIGO).

73 - SCHWARTZ P.

Senile cerebral, pancreatic insular and cardiac amyloïdosis.
Trans. N.Y. Acad. Sci. : 27, 393, 1965 (cité par MARIGO)

74 - SHOCK N.W.

Metabolism and Age.
J. Chron. Dis. : 2, 687, 1955 (cité par MARIGO).

75 - SHORT J.J. et JOHNSON H.G.

Glucose tolerance in relation to weignt and age.
49th annual meeting of association of Life Insurance.
Medical Directos of America october 1958 (cité par PEQUIGNOT).

76 - SILVERSTONE F.A., BRANDTONBRENER M., SHOCK N. W.

Age differences in the intraveinous glucose tolerance tests and the response to insulin.
J. Clin. Invest. : 36, 504, 1957 (cité par MARIGO).

77 - SOSKIN, ALLWEISS and COHN

Am. Jour. Physiol. : 155, 109, 1934 (cité par JOSLIN).

78 - STAUB H.

Biochem. Zeitschr. : 118, 93, 1921 (cité par A.M. BILLAUD).

79 - STAUB H.

Zeitschr. f. Klin. Med. : 91, 44, 1921 (cité par A.M. BILLAUD).

80 - SPENCE J.C.

Blood sugar tolerance and age.
Quart. J. Med. 14, 314, 1921.

81 - STREETEN D.H., MORDECAI M.G., BURCE M.M. RICHARD J.D.

Reduced glucose tolerance in elderly human subjects.
Diabetes : 14, 579, 1965.

82 - TELFET N.

Exchangable potassium in diabetes.
Metabolism : 15, 502, 1966.

83 - TRAUGOTT K.

Klin. Wochenschr. I, 892, 1922 (cité par A.M. BILLAUD).

84 - TRAUGOTT K.

Zeitschr. f;d; Gesam. Exp. Med.: 31, 282, 1923 (cité par A.M. BILLAUD).

85 - UNGER R.H.

The standard two hour oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia.
Ann. Int. Med. : 47, I, 1957.

86 - WAITZKIN M.D.

A survey for unknown diabetics in a mental hospital.

- 1) Men under age fifty
  Diabetes : 15, 97, 1966
- 2) Men from age fifty
  Diabetes : 15, 164, 1966

87 - WELSH G.W., HENLEY E.D., WILLIAMS R.H. et COX R.W.

Insulin I 131 metabolism in man.
Amer. J. Med. : 21, 324, 1956 (cité par MARIGO).

88 - WEST K.M., WULFF J.A., REIGEL D.G. et FITZGERALD D.T.

Oral carbohydrate tolerance tests.
Arch. Int. Med. : 113, 641, 1964.

89 - WEST K.M.

Laboratory diagnosis of diabetes.
Arch. Int. Med. : 117, 187, 1966.

90 - WEST K.M.

Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaga and East Pakistan.
Diabetes (à paraître).

91 - WILKERSON H.L.C.

Oral glucose tolerance test in diabetes mellitus diagnosis and treatement .
New York. American Diabetes Association : 1964 - (cité par WEST).

92 - YALOW et BERSON

J. Clin. Invest. : 39, 1157, 1960. (Cité par MAC INTYRE).

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18-93
535:18-62